

**CINTIA VIRUMBRALES ORTIZ**

**TESIS DOCTORAL**

**AÑO 2019**

***O*-(ALQUINIL)ESTIRENOS Y 1,3-DIEN-5-INOS:  
INFLUENCIA DE LA SUSTITUCIÓN DEL  
ALQUENO EN CICLACIONES CATALIZADAS  
POR COMPLEJOS DE ORO**

**UNIVERSIDAD DE BURGOS**

**Departamento de Química**

**Área de Química Orgánica**





ROBERTO SANZ DÍEZ, Catedrático del Área de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de Burgos.

INFORMA:

Que la presente memoria titulada “*o-(Alquil)estirenos y 1,3-dien-5-inos: influencia de la sustitución del alqueno en ciclaciones catalizadas por complejos de oro*” ha sido realizada en el Departamento de Química de la Universidad de Burgos, bajo su dirección, por la graduada Cintia Virumbrales Ortiz y autoriza su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Burgos, Julio 2019

Fdo.: Roberto Sanz Díez





*A mi tata*



## **AGRADECIMIENTOS:**

En primer lugar me gustaría agradecer a mi director de Tesis, Roberto, por haberme dado la oportunidad para realizar este trabajo bajo su supervisión, y sobre todo por su dedicación, disponibilidad y enorme paciencia a lo largo de estos años.

También me gustaría agradecer a todos mis compañeros, por los buenos momentos vividos tanto dentro como fuera del laboratorio.

A aquellos que me enseñaron y aconsejaron desde mis primeros días en el lab hace ya varios años: Ani, Ana, Estela, Rubén, Rocío y Nuria.

A aquellos con quienes he compartido muchas y muchas horas de trabajo: a Samuel porque siempre tiene una solución a los problemas y dudas, muy especialmente a Marta cuyo esfuerzo y colaboración son dignos de mención en esta Tesis, a Carlos por sus ánimos y contagiosa alegría, a Sergio por sus canciones del inframundo, a Sonia nuestra técnico más “pájara”, a Fer por sus bizcochos, a Noelia por sus olores nauseabundos, a Blanca por sus abrazitos amorosos, y por supuesto no puedo olvidarme de Claudia, la mejor compi del lab de abajo que podría haber tenido, y que junto con Kenia se han convertido en mi familia adoptiva y han estado conmigo en todo momento.

A todos los que me han acompañado durante mi doctorado, Andrea, Miriam, Raquel, Marta, Patri y Tomás.

Y finalmente quiero agradecer a toda mi familia y amigos, especialmente a mi padre, a mi madre y a mi hermana por su apoyo incondicional.



---

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....   | <b>1</b>  |
| <b>II. ANTECEDENTES GENERALES</b> .....  | <b>5</b>  |
| A. REACCIONES CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE ORO(I).....   | 7         |
| A.1. Aspectos generales .....  | 7         |
| A.2. Ciclaciones de 1,n-eninos.....  | 11        |
| A.3. Ciclaciones de 1,5-eninos.....  | 13        |
| A.3.1. Cicloisomerizaciones .....  | 14        |
| A.3.1.a. <i>Sustratos que poseen sustituyentes oxigenados en la posición propargílica</i> .....  | 16        |
| A.3.1.b. <i>Sustratos sin sustitución propargílica</i> .....   | 18        |
| A.3.2. Ciclación nucleofílica.....   | 22        |
| B. REACTIVIDAD DE 1,3-DIEN-5-INOS.....   | 28        |
| B.1. <i>o</i> -(Alquini)estirenos .....  | 29        |
| B.1.1. Cicloisomerizaciones no catalizadas por complejos metálicos .....   | 29        |
| B.1.2. Cicloisomerizaciones catalizadas por complejos metálicos .....  | 33        |
| B.1.3. Reacciones catalizadas por complejos de oro(I) .....  | 42        |
| B.2. Otros 1,3-dien-5-inos .....   | 52        |
| C. RESULTADOS PREVIOS DEL GRUPO .....  | 57        |
| <b>III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b> .....  | <b>65</b> |
| <b>CAPÍTULO 1: <i>o</i>-(Alquini)estirenos <math>\beta</math>-monosustituidos: reacciones de cicloisomerización y alcox ciclación catalizadas por complejos de Au(I)</b> ..... | <b>67</b> |
| 1.1. OBJETIVO.....   | 72        |
| 1.2. PREPARACION DE LOS SUSTRATOS DE PARTIDA .....   | 73        |
| 1.3. REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN DE <i>o</i> -(ALQUINIL)ESTIRENOS $\beta$ -MONOSUSTITUIDOS: SINTESIS DE BENZOFULVENOS <b>3</b> .....                                      | 79        |
| 1.3.1. Objetivo .....  | 79        |
| 1.3.2. Resultados preliminares .....   | 79        |
| 1.3.3. Cicloisomerización de ( <i>E</i> )- $\beta$ -aril <i>o</i> -(alquini)estirenos <b>1</b> .....   | 81        |
| 1.3.3.1. <i>Optimización del proceso</i> .....   | 81        |
| 1.3.3.2. <i>Alcance de la reacción</i> .....   | 83        |
| 1.3.4. Cicloisomerización de ( <i>E/Z</i> )- $\beta$ -aril <i>o</i> -(alquini)estirenos <b>1</b> .....   | 88        |

|   |     |
|---|-----|
| 1.3.4.1. Optimización del proceso .....   | 88  |
| 1.3.4.2. Alcance de la reacción .....   | 90  |
| 1.3.5. Propuesta mecanística de la reacción .....   | 94  |
| 1.3.6. Conclusiones .....   | 95  |
| 1.4. REACCIÓN DE METOXICICLACIÓN EN <i>o</i> -ALQUINILESTIRENOS $\beta$ -<br>MONOSUSTITUIDOS: SÍNTESIS DE INDENOS<br>METOXIFUNCIONALIZADOS <b>4</b> y <b>5</b> .....            | 96  |
| 1.4.1. Objetivo .....   | 96  |
| 1.4.2. Metoxiciclación de $\beta$ -aril <i>o</i> -(alquínil)estirenos <b>1</b> .....  | 96  |
| 1.4.2.1. Resultados preliminares .....  | 96  |
| 1.4.2.2. Optimización del proceso .....   | 98  |
| 1.4.2.3. Alcance de la reacción .....   | 100 |
| 1.4.3. Metoxiciclación de $\beta$ -alquil <i>o</i> -(alquínil)estirenos <b>2</b> .....  | 105 |
| 1.4.3.1. Resultados preliminares .....  | 105 |
| 1.4.3.2. Determinación de la estructura y la estereoquímica .....   | 105 |
| 1.4.3.3. Alcance de la reacción .....   | 107 |
| 1.4.4. Metoxiciclación de $\beta$ -alquénil <i>o</i> -(alquínil)estirenos <b>2h,i,m,n</b> .....   | 109 |
| 1.4.5. Propuesta mecanística de la reacción .....   | 111 |
| 1.4.6. Metoxiciclación en los <i>o</i> -(alquínil)estirenos $\beta,\beta$ -disustituidos <b>7</b> .....   | 116 |
| 1.4.6.1. Preparación de los sustratos de partida .....  | 117 |
| 1.4.6.2. Estudio de la estereoselectividad de la metoxiciclación .....  | 118 |
| 1.4.7. Conclusiones .....   | 120 |
| 1.5. OTRAS REACCIONES DE CICLACIÓN NUCLEÓFILA DE <i>o</i> -<br>ALQUINILESTIRENOS $\beta$ -MONOSUSTITUIDOS .....   | 121 |
| 1.5.1. Reacciones de hidrox ciclación: síntesis de indenos<br>hidroxifuncionalizados <b>9</b> y <b>10</b> .....   | 121 |
| 1.5.1.1. Objetivo .....   | 121 |
| 1.5.1.2. Optimización del proceso .....   | 121 |
| 1.5.1.3. Alcance de la reacción .....   | 123 |
| 1.5.1.4. Conclusiones .....   | 128 |
| 1.5.2. Otras reacciones de ciclación nucleófila: síntesis de los indenos<br>funcionalizados <b>11</b> y <b>12</b> y los tetrahidrociclopropa[ <i>a</i> ]indenos <b>13</b> ..... | 129 |

|   |            |
|---|------------|
| 1.6. REACCIONES DE CICLACIÓN NUCLEÓFILA INTRAMOLECULAR  | 135        |
| 1.6.1. Objetivo   | 135        |
| 1.6.2. Resultados preliminares  | 135        |
| 1.6.3. Preparación de los sustratos de partida <b>15</b>  | 136        |
| 1.6.4. Optimización del proceso   | 138        |
| 1.6.5. Alcance de la reacción   | 140        |
| 1.6.6. Otras reacciones de ciclación nucleofílica intramolecular  | 144        |
| 1.6.6.1. <i>Preparación de los sustratos de partida 17 y 19</i>   | 144        |
| 1.6.6.2. <i>Alcance de la reacción</i>  | 145        |
| 1.6.7. Conclusiones   | 147        |
| <br>  |            |
| <b>CAPÍTULO 2: 1,3-Dien-5-inos 1-monosustituídos: reacciones de<br/>cicloisomerización y alcoxiciclación de catalizadas por complejos de Au(I)</b>            | <b>149</b> |
| 2.1. OBJETIVO   | 149        |
| 2.2. PREPARACIÓN DE LOS SUSTRATOS DE PARTIDA  | 151        |
| 2.3. REACCIONES DE ALCOXICICLACIÓN EN 1,3-DIEN-5-INOS 1-<br>MONOSUSTITUIDOS   | 155        |
| 2.3.1. Objetivo   | 155        |
| 2.3.2. Resultados preliminares  | 155        |
| 2.3.3. Metoxiciclación de los 1,3-dien-5-inos <b>21</b>   | 160        |
| 2.3.3.1. <i>Optimización del proceso</i>  | 160        |
| 2.3.3.2. <i>Alcance de la reacción</i>  | 162        |
| 2.3.3.3. <i>Propuesta mecanística</i>   | 168        |
| 2.3.3.4. <i>Oxidación de los productos 22: síntesis de las ciclopentanonas<br/>                    <math>\alpha,\beta,\gamma,\delta</math>-insaturadas 25</i> | 172        |
| 2.3.4. Alcoxiciclación en 1,3-dien-5-inos <b>21</b> con otros alcoholes   | 174        |
| 2.3.5. Conclusiones   | 176        |
| 2.4. REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN EN 1,3-DIEN-5-INOS 1-<br>MONOSUSTITUIDOS  | 177        |
| 2.4.1. Objetivo   | 177        |
| 2.4.2. Resultados preliminares  | 177        |
| 2.4.3. Alcance de la reacción   | 179        |
| 2.4.4. Propuesta mecanística  | 182        |
| 2.4.5. Conclusiones   | 183        |

---

|  |            |
|--|------------|
| <b>IV. CONCLUSIONES .....</b>  | <b>185</b> |
| <b>V. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>  | <b>189</b> |
| 0. GENERALIDADES .....   | 191        |
| 1. <i>o</i> -(ALQUINI)LESTIRENOS $\beta$ -MONOSUSTITUIDOS: REACCIONES DE<br>CICLOISOMERIZACIÓN Y ALCOXICICLACIÓN CATALIZADAS POR<br>COMPLEJOS DE Au(I) ..... | 193        |
| 1.1. Síntesis de los sustratos de partida .....  | 193        |
| 1.1.1. Síntesis de <i>o</i> -(alquini)lestirenos $\beta$ -monosustituidos <b>1</b> .....   | 193        |
| 1.1.2. Síntesis de <i>o</i> -(alquini)lestirenos $\beta$ -monosustituidos <b>2</b> .....   | 203        |
| 1.1.3. Síntesis de <i>o</i> -(alquini)lestirenos $\beta,\beta$ -disustituidos <b>7</b> .....   | 210        |
| 1.1.4. Síntesis de <i>o</i> -(etinil)estirenos <b>14</b> .....   | 213        |
| 1.1.5. Síntesis de <i>o</i> -(alquini)lestirenos <b>15</b> .....   | 215        |
| 1.1.6. Síntesis de <i>o</i> -(alquini)lestirenos <b>17</b> .....   | 220        |
| 1.1.7. Síntesis del <i>o</i> -(alquini)lestireno <b>19</b> .....   | 221        |
| 1.2. Síntesis de los benzofulvenos <b>3</b> .....  | 222        |
| 1.3. Síntesis de los indenos metoxifuncionalizados <b>4, 5 y 8</b> .....   | 226        |
| 1.4. Síntesis de los indenos hidroxifuncionalizados <b>9 y 10</b> .....  | 243        |
| 1.5. Síntesis de los indenos alcoxifuncionalizados <b>11</b> .....   | 251        |
| 1.6. Síntesis de los tetrahidrociclopropa[ <i>a</i> ]indenos <b>13</b> .....   | 259        |
| 1.7. Síntesis de los dihidroindeno[2,1- <i>b</i> ]tio(seleno)cromenos <b>16 y 18</b> .....   | 260        |
| 1.7.1. Síntesis del benzofulveno <b>20</b> .....   | 221        |
| 2. 1,3-DIEN-5-INOS 1-MONOSUSTITUIDOS: REACCIONES DE<br>CICLOISOMERIZACIÓN Y ALCOXICICLACIÓN CATALIZADAS POR<br>COMPLEJOS DE Au(I) .....                      | 267        |
| 2.1. Síntesis de los sustratos de partida .....  | 267        |
| 2.1.1. Síntesis de 1,3-dien-5-inos 1-monosustituidos <b>21</b> .....   | 267        |
| 2.2. Síntesis de los alquilidenciclopentenos metoxifuncionalizados <b>22</b> .....   | 277        |
| 2.3. Síntesis de los dihidronaftalenos <b>23</b> .....   | 284        |
| 2.4. Síntesis de las alquilidenciclopentanonas <b>25</b> .....   | 287        |
| 2.5. Síntesis de los alquilidenciclopentenos alcoxifuncionalizados <b>26</b> .....   | 289        |
| 1.5.1. Síntesis del alcohol <b>26a</b> .....   | 292        |



# **I. INTRODUCCIÓN**

II. ANTECEDENTES GENERALES

III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

IV. CONCLUSIONES

V. PARTE EXPERIMENTAL



La Química Orgánica ha experimentado un gran desarrollo en las últimas décadas ya que sus logros en investigación han permitido avanzar a la Ciencia, sin embargo, aún quedan retos por resolver. Entre los actuales retos destacan la preparación en cantidades significativas de productos naturales y precursores que presenten actividad biológica, así como el descubrimiento y desarrollo de nuevas reacciones catalíticas. Hoy en día no sólo se considera objeto de estudio el descubrimiento de nuevos productos, sino también la metodología utilizada para acceder a ellos, que permita conseguir el mejor rendimiento, con el menor número de etapas posibles y partiendo de reactivos comercialmente disponibles y baratos. En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha estado inmerso en la búsqueda y desarrollo de nuevas metodologías en Síntesis Orgánica, centradas principalmente en procesos catalíticos, desarrollando estrategias sintéticas más sencillas y seguras, económicamente viables y respetuosas con el medio ambiente.

En lo que respecta a los procesos catalíticos cabe destacar aquellos que emplean como catalizadores complejos metálicos. Los metales de transición no solo pueden mejorar reacciones conocidas, sino que también son capaces de catalizar transformaciones orgánicas que serían muy difíciles o imposibles de llevar a cabo utilizando metodologías convencionales.

En este contexto las reacciones catalizadas por complejos de Au(I) han suscitado gran interés en los últimos años a pesar de que nunca se había considerado a este metal apto para la catálisis. Por ello, desde la publicación del primer ejemplo a finales del pasado siglo, la reactividad del oro ha sido estudiada con profundidad. Las reacciones desarrolladas hasta el momento son una herramienta con alto poder sintético ya que permite la preparación de moléculas orgánicas complejas, las cuales no son fácilmente accesibles mediante metodologías convencionales. La principal característica de estos complejos es su selectividad hacia enlaces C–C insaturados en presencia de una variedad de grupos funcionales. En este campo de la química del oro, nuestro grupo de investigación fue pionero en lograr la síntesis de indenos a partir *o*-(alquini)estirenos que presentan un alquino interno y una olefina  $\beta,\beta$ -disustituída mediante una reacción de cicloisomerización. Desde entonces, nuestro grupo ha descrito nuevas reactividades interesantes en derivados de 1,3-dien-5-inos, prestando especial atención a la influencia del patrón de sustitución del sustrato de partida.

Por ello, esta Tesis está centrada en el estudio de la reactividad de *o*-(alquini)estirenos  $\beta$ -monosustituídos y 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos en presencia de complejos de Au(I). Los resultados obtenidos se encuentran distribuidos en dos capítulos atendiendo fundamentalmente al tipo de sustrato de

partida. Previamente se realiza una breve revisión bibliográfica de los aspectos generales de la química del oro y de aquellos más íntimamente relacionados con los resultados presentados.

Concretamente, el primer capítulo de la memoria está centrado en estudiar el comportamiento de los *o*-(alquínil)estirenos que poseen un solo sustituyente en el carbono  $\beta$  de la olefina. A lo largo de este capítulo, se estudiarán, en primer lugar, las reacciones de cicloisomerización de estos sustratos, para posteriormente ampliar el estudio a las ciclaciones nucleofílicas intermoleculares, las cuales implican la presencia de nucleófilos externos de distinta naturaleza, así como las ciclaciones nucleofílicas intramoleculares en las cuales el nucleófilo está presente en el propio sustrato de partida. Estas rutas sintéticas conducen a la obtención de una gran variedad de compuestos tales como benzofulvenos, 1-(1-alcoxibencil) y 1-(1-alcoxialquil)-1*H*-indenos, 1-(1- $\alpha$ -hidroxibencil) y 1-(1- $\alpha$ -hidroxialquil)-1*H*-indenos, así como de dihidroindeno[2,1-*b*]tio(seleno)cromenos. El segundo capítulo está dedicado al estudio de las cicloisomerizaciones y adiciones nucleofílicas en 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos, las cuales dan lugar a alquilidenciclopentenos alcoxifuncionalizados, derivados bencénicos y alquilidenciclopentenonas.

I. INTRODUCCIÓN

## **II. ANTECEDENTES GENERALES**

III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

IV. CONCLUSIONES

V. PARTE EXPERIMENTAL



## A. REACCIONES CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE ORO(I)

### A.1. ASPECTOS GENERALES

Durante muchos años el oro fue considerado un metal catalíticamente inactivo, hasta que en 1986 Ito y Hayashi describen la primera aplicación del oro(I) en catálisis homogénea.<sup>1</sup> Sin embargo, su potencial en el campo de la Síntesis Orgánica no se destapa hasta pasada una década cuando Teles y Tanaka publican el primer ejemplo que implica al oro(I) en la activación de alquinos.<sup>2</sup> A partir de ese momento comienza una etapa de gran desarrollo en la que numerosos autores diseñan diferentes transformaciones químicas en presencia de cantidades catalíticas de complejos de oro, permitiendo el desarrollo de metodologías muy versátiles para la obtención de una gran variedad de moléculas complejas a partir de sustratos sencillos y de fácil preparación.<sup>3</sup>

En los últimos años los complejos de oro(I) se han convertido en los catalizadores más eficaces en la activación electrofílica de alquinos bajo condiciones homogéneas debido a su capacidad para comportarse como ácidos de Lewis carbofílicos. A pesar de tratarse de un elemento perteneciente al grupo 11 de la tabla periódica, su alta electronegatividad y afinidad electrónica, así como los efectos relativistas<sup>4</sup> confieren a este metal unas propiedades muy particulares que no presentan otros metales de transición. Su mayor acidez  $\pi$  se debe a la contracción relativista del orbital 6s, el cual es el aceptor principal de densidad electrónica de los ligandos y sustratos (Figura A.1). De esta forma, los

<sup>1</sup> Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405–6406.

<sup>2</sup> (a) J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415–1418; (b) E. Mizushima, K. Sato, T. Hayashi, M. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563–4565.

<sup>3</sup> Revisiones recientes: (a) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028–9072; (b) J. Miró, C. del Pozo, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 11924–11966; (c) S. Kramer, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15584–15598; (d) D. Pfästerer, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331–1367; (e) Y. Hu, M. Bai, Y. Yanga, Q. Zhou, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1–18; (f) K. Sugimoto, Y. Matsuya, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4420–4426; (g) R. Quach, D. P. Furkert, M. A. Brimble, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3098–3104; (h) J. Schiessl, J. Schulmeister, A. Doppiu, E. Woerner, M. Rudolph, R. Karch, A. Hashmi, K. Stephen, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3949–3959; (i) W. Fang, M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9998–10005. (j) C. García-Morales, A. M. Echavarren, *Synlett* **2018**, *29*, 2225–2237; (k) M. Marín-Luna, O. Nieto Faza, C. Silva López, *Front. Chem.* **2019**, *7*, 296–317; (l) F. Gagosz, *Synthesis* **2019**, *51*, 1087–1099.

<sup>4</sup> (a) N. Bartlett, *Gold Bull.* **1998**, *31*, 22–25; (b) H. Schwarz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4442–4454.

complejos catiónicos de oro son generalmente más  $\pi$ -ácidos en comparación con los de plata o cobre, aumentado la capacidad de estabilizar carbocationes adyacentes por retrodonación d-p y contribuyendo a una mayor covalencia del enlace.<sup>5</sup>

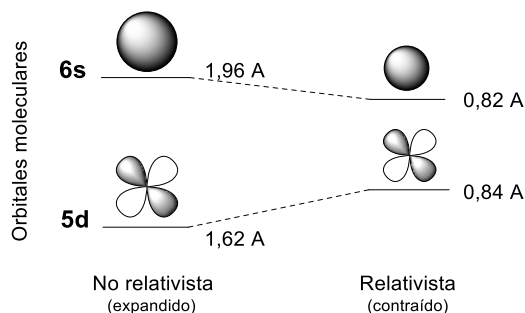
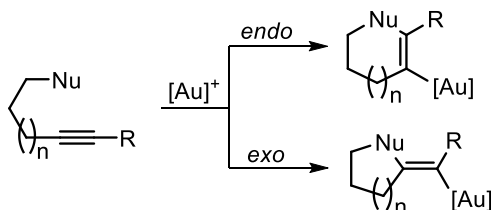


Figura A.1

La capacidad del oro(I) que permite que sus complejos sean capaces de activar selectivamente enlaces  $\pi$  de alquinos frente a dobles enlaces se debe a que la energía del LUMO en un complejo [Au]-alquino es menor que la correspondiente a un complejo [Au]-alqueno.<sup>6</sup> Así, los alquinos que poseen en su estructura un grupo funcional nucleofílico pueden ciclar mediante un cierre *exo-dig* o *endo-dig* (Esquema A.1).



Esquema A.1

Los complejos de oro(I) presentan una geometría lineal, en la que el átomo de oro se coordina a los ligandos. La coordinación inicial del catalizador de oro al alquino induce el ataque por parte de un nucleófilo bien intra o intermolecularmente, permitiendo la formación de nuevos enlaces C–C o C–heteroátomo.<sup>7</sup> En el caso de presentar una olefina como función nucleofílica su ataque al alquino da lugar a un intermedio que puede ser representado

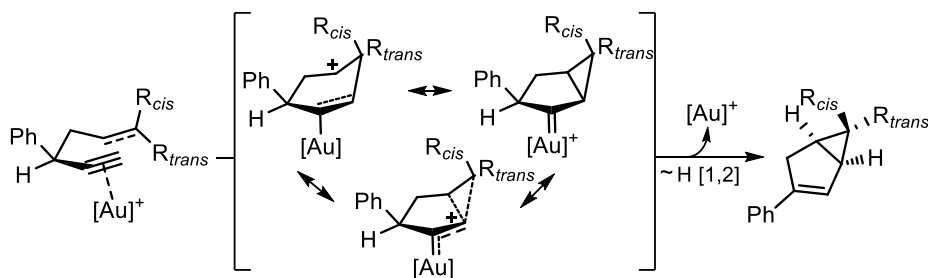
<sup>5</sup> (a) P. Pyykkö, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3573–3578; (b) L. Añorbe, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4938–4943; (c) A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 614–635.

<sup>6</sup> D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395–403.

<sup>7</sup> (a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; (b) L. Fensterbank, M. Malacra, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 953–965.



mediante diferentes formas resonantes que van desde un carbocatión a un carbeno de oro. Finalmente, tiene lugar una migración [1,2] de hidruro para generar el biciclopenteno y liberar el complejo catalítico (Esquema A.2).<sup>8</sup>



Esquema A.2

El sistema L–Au–C presenta interacciones orbitálicas que pueden ser divididas en tres componentes que aparecen representadas en la Figura A.2.<sup>9</sup> La primera componente consiste en la donación de densidad electrónica de los enlaces  $\sigma$  desde los orbitales  $sp_x$  llenos, tanto del ligando como del carbeno, al orbital  $6s$  vacío del oro (Figura A.2, Ec. 1). La segunda y tercera componente son la donación de densidad electrónica de los dos enlaces  $\pi$  ortogonales del oro(I). Una de ellas desde los orbitales  $5d$  llenos del metal a los orbitales  $p$ -aceptores del ligando (Figura A.2, Ec. 2), y la otra a los orbitales  $p$ -aceptores del carbeno (Figura A.2, Ec. 3). Así el oro estabiliza el átomo C1 del carbeno deficiente en electrones. Esta retrodonación  $d$ - $p$  determina las contribuciones relativas de las formas canónicas en las que podemos representar este sistema L–Au–C, como carbeno ( $LAu^+=CR_2$ ) y como carbocatión ( $LAu-C^+R_2$ ).

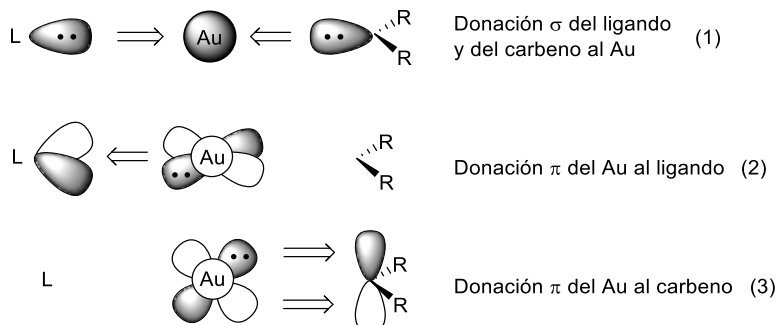


Figura A.2

<sup>8</sup> M. R. Luzung, J. P. Markham, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10858–10859.

<sup>9</sup> (a) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *Synlett* **2010**, *5*, 675–691; (b) R. J. Harris, R. A. Widenhoefer, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4533–4551.

Los intermedios que intervienen en las reacciones catalizadas por complejos de oro tienen carácter de carbocatión, dando lugar a menudo a productos con una selectividad controlada.<sup>10</sup> Además, la labilidad del enlace C–Au facilita la protodesmetalación, evitando la  $\beta$ -eliminación de hidruro competitiva.

En cuanto a los aspectos generales más importantes de la catálisis de oro se pueden destacar la baja carga de catalizador necesaria, los cortos tiempos de reacción, la compatibilidad con disolventes medioambientalmente benignos, condiciones suaves de reacción y un uso mínimo de aditivos. Debido al elevado potencial de oxidación del oro(I) al oro(III), las reacciones catalizadas por oro(I) pueden llevarse a cabo en presencia de aire. A pesar de ello, en los últimos años se han desarrollado reacciones que implican la oxidación de oro(I) a oro(III) en presencia de oxidantes fuertes o con catálisis fotorédox.<sup>11</sup>

Además, como ventaja adicional, los catalizadores de oro no son tan oxófilos como la mayoría de los ácidos de Lewis, por lo que toleran el agua, alcoholes y aire. Estas características permiten que los catalizadores de oro se empleen en una amplia variedad de procesos catalíticos.

Asimismo, también ha sido objeto de estudio el empleo de diferentes sales de plata para la preformación del catalizador activo, encontrándose diferentes reactividades en presencia o ausencia de ellas.<sup>12</sup> Cabe destacar que la naturaleza de los ligandos,<sup>13</sup> así como del contranión, tienen una gran influencia en la quimio, regio y estereoselectividad de las reacciones. Los ligandos más ampliamente utilizados son las fosfinas debido a su gran afinidad por el oro.

En el caso de ligandos quirales, la geometría lineal L–Au–L, dispone a los ligandos muy alejados del centro de reacción donde tiene lugar la adición del nucleófilo al enlace  $\pi$  activado (Figura A.3).

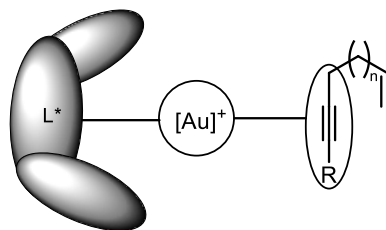


Figura A.3

<sup>10</sup> (a) D. Qiana, J. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 677–698; (b) J. Ma, L. Zhang, S. Zhu, *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20*, 102–118.

<sup>11</sup> M. N. Hopkinson, A. Tlahuext-Aca, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2261–2272.

<sup>12</sup> D. Wang, R. Cai, S. Sharma, J. Jirak, S. K. Thummanapelli, N. G. Akhmedov, H. Zhang, X. Liu, J. L. Petersen, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012–9019.

<sup>13</sup> W. Wang, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697–5705.

Por ello, la gran mayoría de estrategias en catálisis asimétrica con complejos de oro están basadas en el uso de ligandos tipo fosfinas bidentadas atropoisoméricas o fosforamiditos capaces de inducir quiralidad.<sup>14</sup>

## A.2. CICLACIONES DE 1,n-ENINOS

En los últimos años se han descrito numerosas transformaciones que implican catálisis de oro(I) con alquinos, alenos, eninos y sustratos similares, relacionados con la formación de enlaces C–C, C–heteroátomo, así como procesos que implican la síntesis total de productos naturales.<sup>15</sup>

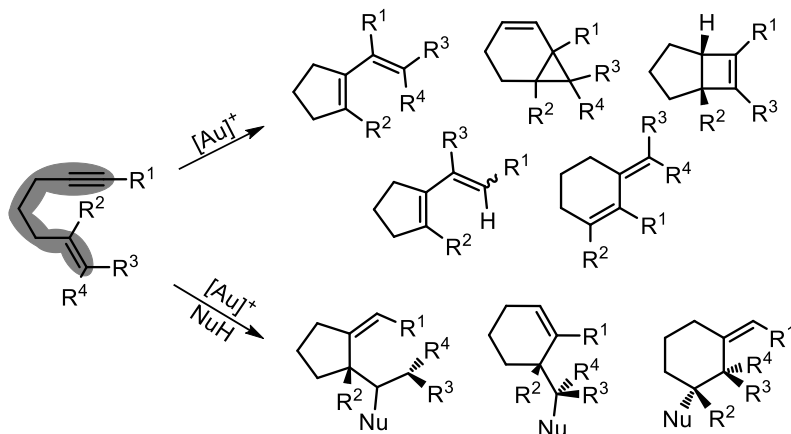
De todas ellas, centramos nuestra atención en aquellas reacciones que implican la activación de un triple enlace y una transformación intramolecular en las que el nucleófilo es una olefina y, por lo tanto, los sustratos de partida son eninos. Debido a que los productos de reacción que contienen anillos de cinco y seis miembros son los que más interés sintético presentan, los sustratos más estudiados han sido los 1,5- y los 1,6-eninos.

Concretamente, los 1,6-eninos han sido los productos de partida más ampliamente empleados. Su reacción más característica con complejos de metales de transición tiene lugar con una coordinación simultánea del metal al alquino y al alqueno, seguida de una ciclometalación oxidante. Sin embargo, empleando catalizadores de oro este proceso no ocurre, ya que como hemos comentado el oro es selectivo para coordinarse a triples enlaces. En estos casos sus reacciones de cicloisomerización y de adición nucleofílica, a través de un cierre *5-exo* y/o *6-endo*, dan lugar a intermedios ciclopropil carbeno de oro que evolucionan hacia carbo- y heterociclos funcionalizados, permitiendo el acceso a una amplia diversidad de compuestos de alta complejidad (Esquema A.3).<sup>16</sup>

<sup>14</sup> (a) S. Sengupta, X. Shi, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 609–619; (b) A. Pradal, P. Toullec, Y. Patrick, V. Michelet, *Synthesis* **2011**, 1501–1514; (c) W. Zi, D. F. Toste, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4567–4589; (d) Y. Li, W. Li, J. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 467–512.

<sup>15</sup> (a) C. Bruneau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2328–2334; (b) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766–1775; (c) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448–2462; (d) Y. Zhang, T. Luo, Z. Yang, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 489–503; (e) A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 925–938. (f) C. I. Stathakis, P. L. Gkizisa, A. L. Zografos, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 1093–1117.

<sup>16</sup> (a) S. Ma, S. Yu, Z. Gu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 200–203; (b) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350; (c) C. Obradors, A. M. Echavarren, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 902–912.

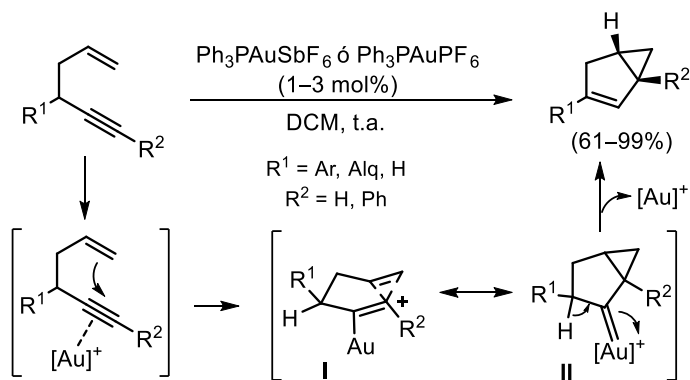


Esquema A.3

Además, el papel del ligando en el control de la regioselectividad es importante ya que complejos con ligandos altamente electrón donores, tal como los carbenos *N*-heterocíclicos, transcurren a través de intermedios con mayor carácter carbeno, mientras que reacciones con fosfitos pueden ser mejor representadas a través de intermedios carbocatiónicos (ver Esquema A.1).<sup>16</sup>

A diferencia de los 1,6-eninos, que generalmente reaccionan mediante una ciclación 6-*exo-dig* bajo catálisis de oro, en lo que se refiere a los 1,5-eninos, suelen preferir reaccionar a través de un cierre 5-*endo*.<sup>17</sup> Estos sustratos también han sido objeto de estudio en los últimos años, siendo descrita su primera cicloisomerización por Toste y col. en 2004.<sup>8</sup> Así, eninos que presentan olefinas terminales dan lugar, en presencia de un catalizador de oro(I), a biciclo[3.1.0]hexenos (Esquema A.4). Los autores proponen que el complejo catiónico de oro(I) activa el triple enlace que, posteriormente, experimenta la adición nucleofílica intramolecular de la olefina para generar el intermedio de reacción que puede ser representado mediante la forma catiónica **I** o el carbeno de oro **II**. Una posterior migración [1,2] de hidruro seguida de un proceso de protodesmetalación proporciona los biciclohexenos finales (Esquema A.4).

<sup>17</sup> V. López-Carrillo, N. Huguet, A. Mosquera, A. M. Echavarren. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10972–10978.

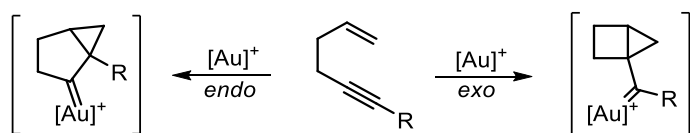


Esquema A.4

Es en este campo en el que nos centramos en el siguiente apartado, ya que son estos sustratos los que están más relacionados con los resultados que se recogen en la presente Memoria.

### A.3. CICLACIONES DE 1,5-ENINOS

Los 1,5-eninos reaccionan casi exclusivamente a través de un cierre *endo*, ya que es mucho más favorable la formación de biciclo[3.1.0]hexenos que la de biciclo[2.1.0]pentenos, derivados de un cierre *exo* (Esquema A.5).



Esquema A.5

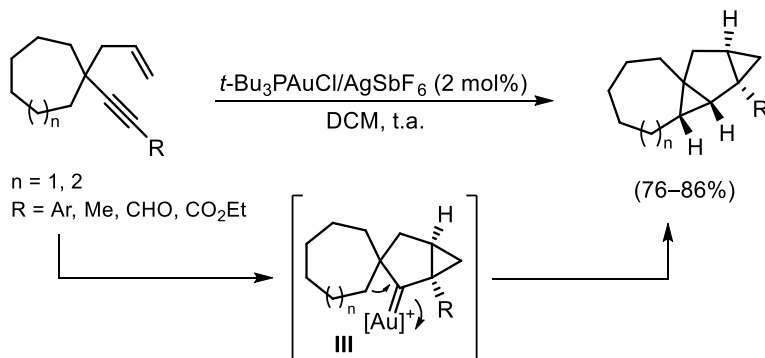
La naturaleza del ligando en las cicloisomerizaciones de 1,5-eninos ha sido estudiada mediante cálculos teóricos realizados por el grupo de Lin.<sup>18</sup> Además, también se ha demostrado que los sustituyentes del sustrato ejercen una influencia en la selectividad de la reacción. Por ejemplo, un sustituyente rico en la posición propargílica aumenta la interacción entre el centro metálico y la olefina favoreciendo la migración [1,2] de hidruro que da lugar a ciclopropanos. Sin embargo, cuando los sustituyentes del triple enlace y/o de la olefina son fuertemente electrón-donores, tal como un grupo alcoxi, preferentemente se forman pentaciclos, ya que en el intermedio de reacción la forma carbocatiónica es la que ejerce una mayor contribución.<sup>16</sup>

<sup>18</sup> T. Fan, X. Chen, J. Sun, Z. Lin, *Organometallics*, **2012**, *31*, 4221–4227.

Tomando como referencia la cicloisomerización descrita por Toste y col. (ver Esquema A.4), posteriormente, se han llevado a cabo numerosas reacciones con sustratos relacionados. A continuación, se recogen exclusivamente las contribuciones más significativas de procesos de cicloisomerización y adición nucleofílica de 1,5-eninos.

### A.3.1. Cicloisomerizaciones

El mismo grupo de Toste ha descrito que al emplear eninos cuya posición propargílica es un carbono cuaternario, la migración [1,2] de hidruro (ver Esquema A.4) no es posible y, por tanto, tiene lugar la formación de un intermedio espiránico **III** que, en este caso, evoluciona mediante una inserción  $Csp^3-H$  dando lugar a compuestos tetracíclicos (Esquema A.6).<sup>19</sup>

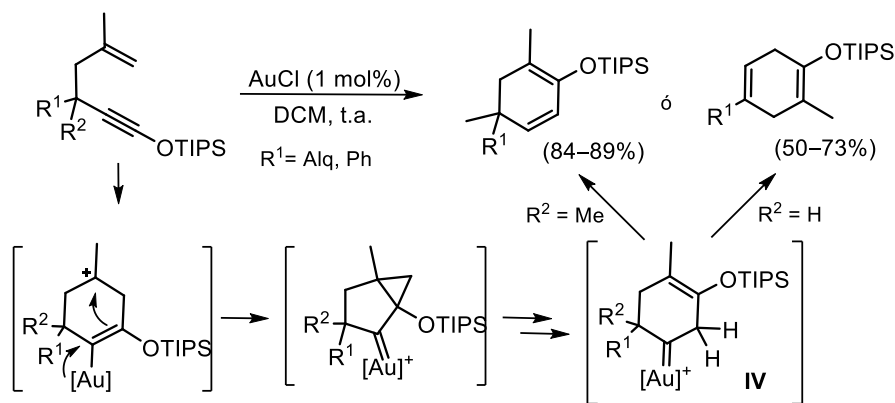


Esquema A.6

Por su parte, los 1,5-eninos que poseen grupos triisopropilsiloxi como sustituyentes del alquino experimentan una reacción de cicloisomerización que, dependiendo de los grupos presentes en los sustratos de partida, pueden evolucionar hacia la formación de ciclohexadienos conjugados o no conjugados. El mecanismo que proponen Kozmin y col. implica la formación inicial de un carbeno que, después de distintos reagrupamientos, da lugar al intermedio **IV**. La migración [1,2] de hidruro puede tener lugar de dos maneras dependiendo de la naturaleza de  $R^2$  (Esquema A.7).<sup>20</sup>

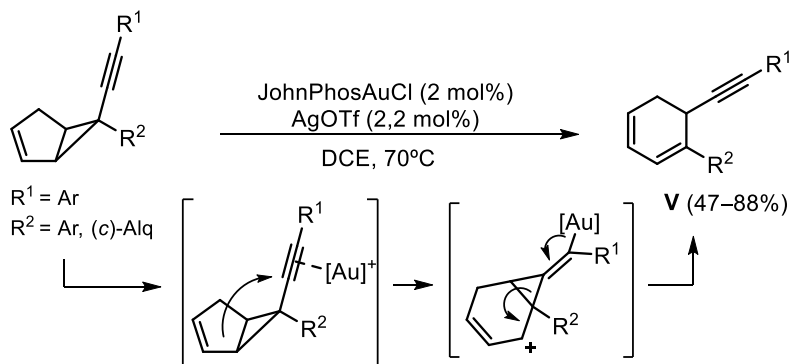
<sup>19</sup> Y. Horino, T. Yamamoto, K. Ueda, S. Kuroda, F. D. Toste, *J. Am. Soc. Chem.* **2009**, *131*, 2809–2811.

<sup>20</sup> (a) L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11806–11807; (b) J. Sun, M. P. Conley, L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9705–9710.



Esquema A.7

Con 1,5-eninos altamente tensionados, como son los 1-alquenil-2-alquinilciclopropanos, tiene lugar un reagrupamiento que genera como productos los ciclohexadienos V. Barluenga y col. han propuesto un mecanismo consistente en una expansión del anillo provocada por una migración formal [1,2] de alquinilo (Esquema A.8).<sup>21</sup>

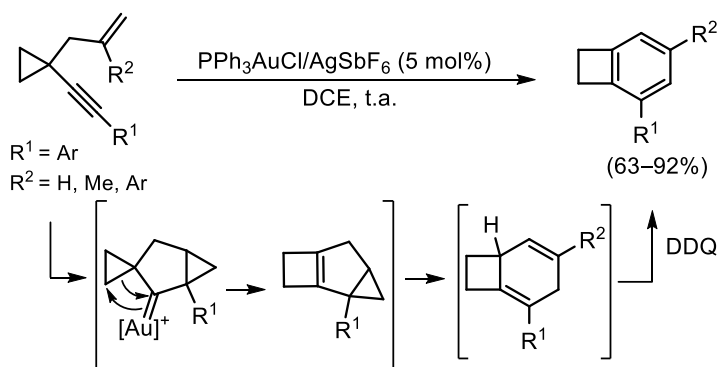


Esquema A.8

La cicloisomerización descrita por Shi y col. de 1,5-eninos con un ciclopropano en su estructura, en presencia de DDQ en el medio de reacción, da lugar a benzociclobutenos.<sup>22</sup> Cabe destacar que esta reacción también es compatible con sustratos que no presenten el anillo de ciclopropano, sino un resto alquílico abierto, obteniéndose de igual modo derivados bencénicos polisustituidos (Esquema A.9).

<sup>21</sup> J. Barluenga, E. Tudela, R. Vicente, A. Ballesteros, M. Tomás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2107–2110.

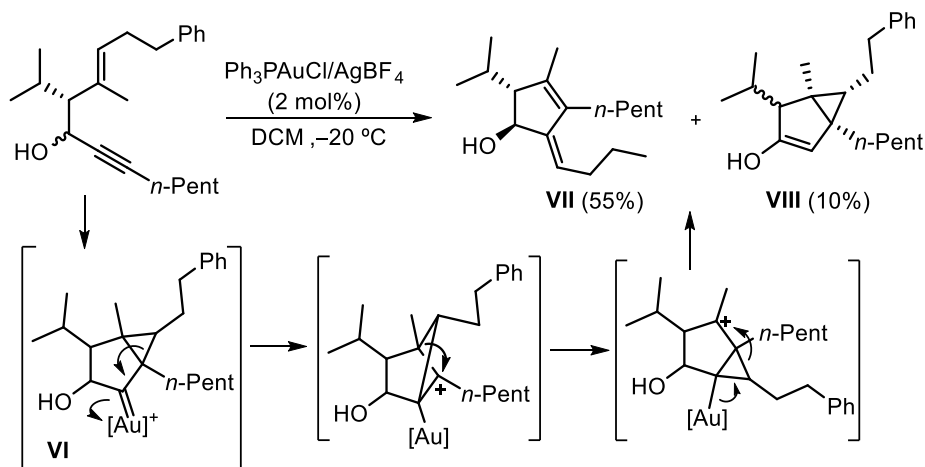
<sup>22</sup> G. Q. Chen, W. Fang, Y. Wei, X. Y. Tang, M. Shi, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10799–10802.



Esquema A.9

*A.3.1.a. Sustratos que poseen sustituyentes oxigenados en la posición propargílica*

Los 1,5-eninos descritos por Gagosz, que se encuentran hidroxilados en posición 3, dan lugar a los alquenilenciclopentenos **VII** junto con pequeñas cantidades de los biciclohexenos **VIII**. En estos casos la presencia de grupos voluminosos hace evolucionar el intermedio ciclopropil carbeno **VI** a través de una doble migración [1,2] alquímica, en vez de la migración [1,2] de hidruro observada en los sustratos previamente descritos (Esquema A.10).<sup>23</sup>



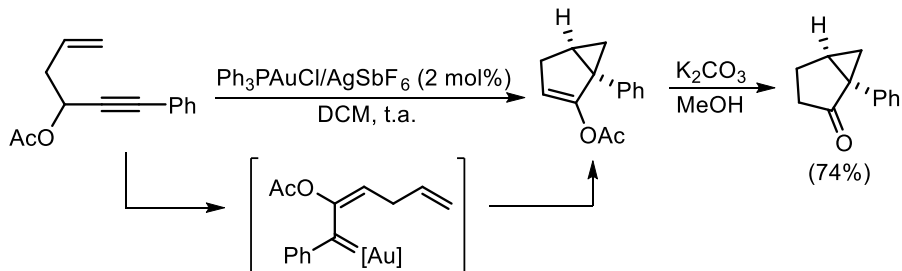
Esquema A.10

Otro ejemplo representativo es la reacción llevada a cabo por Fürstner y col. cuando el grupo que se encuentra ocupando la posición propargílica es un grupo

<sup>23</sup> F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4129–4132.

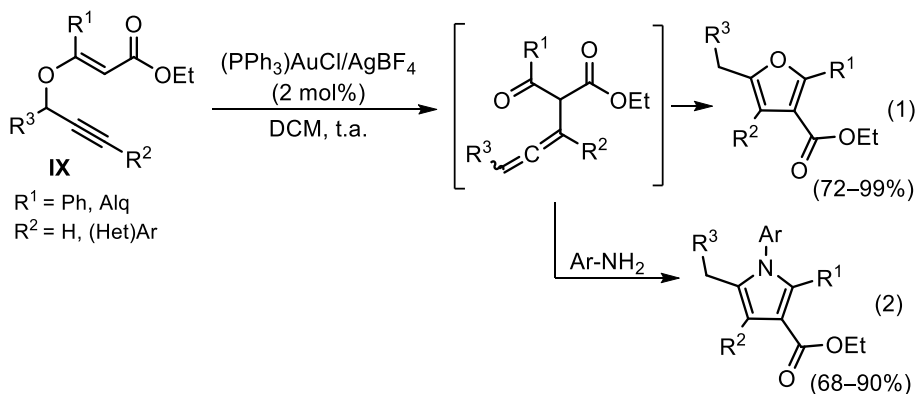


hidroxilo acetilado.<sup>24</sup> En estos casos se genera, en primer lugar, un intermedio tipo carbeno debido al reagrupamiento [1,2] del grupo acetato para, posteriormente, obtenerse los biciclohexenos funcionalizados mediante una ciclopropanación intramolecular de la olefina. Cabe mencionar que en presencia de base estos productos evolucionan a las correspondientes biciclohexanonas (Esquema A.11).



Esquema A.11

También es posible la síntesis de furanos tri- y tetrasustituidos a partir de los propargil vinyl éteres **IX**.<sup>25</sup> Así, Kirsch y col. han desarrollado una metodología consistente en un reagrupamiento propargílico de Claisen seguido de una heterociclación 5-*exo-dig*, a través de un intermedio alenilcarbonilo (Esquema A.12). Además, la adición de aminas aromáticas en este tipo de reacciones da lugar a derivados de 5-metilpirrol. En este caso, el intermedio alenilcarbonilo experimenta una condensación con una amina primaria para, posteriormente, evolucionar mediante una heterociclación 5-*exo-dig*.

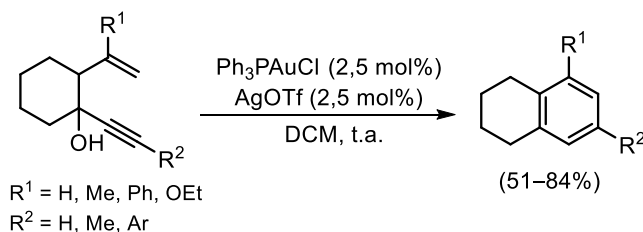


Esquema A.12

<sup>24</sup> V. Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654–8655.

<sup>25</sup> (a) M. H. Suhre, M. Reif, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3925–3927; (b) J. T. Binder, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2151–2153.

Para el caso de eninos que presentan un carbono cuaternario propargílico con un grupo hidroxilo como sustituyente, Barriault y col.<sup>26</sup> han descrito la formación regioselectiva de tetrahidronaftalenos. En estos casos, al no ser posible tampoco la migración [1,2] de hidruro, tiene lugar una ciclación formal 6-*endo-dig* que, tras pérdida de agua, provoca la aromatización. Cabe mencionar la posibilidad de emplear TfOH en vez de la sal de plata para la formación de la especie catiónica de Au(I) activa (Esquema A.13).

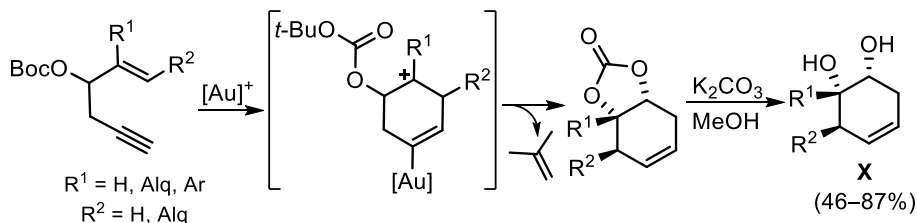


Esquema A.13

#### A.3.1.b. *Sustratos sin sustitución propargílica*

Por otra parte, también se han estudiado 1,5-eninos que presentan la posición propargílica sin sustitución, encontrándose presentes otros grupos en distintas localizaciones de la estructura. Entre los diferentes ejemplos descritos en la bibliografía se destacan los presentados a continuación.

Shin y col. han desarrollado la reacción de ciclación para 1,5-eninos que presentan un grupo *t*-butoxicarbonil en posición 4. El proceso se inicia mediante una ciclación 6-*endo* en la que se genera el enlace C–C seguido de la formación de un enlace C–O que conlleva la pérdida de 2-metilprop-1-eno, para generar, tras la desprotección con  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , los ciclohex-4-en-1,2-dioles **X** (Esquema A.14).<sup>27</sup>

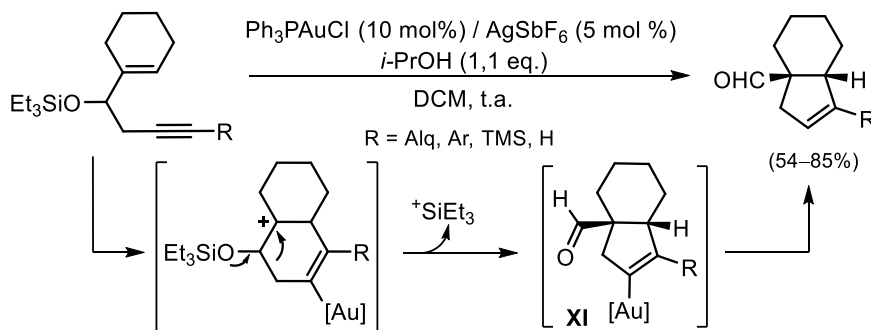


Esquema A.14

<sup>26</sup> (a) C. M. Grisé, L. Barriault, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5905–5908; (b) M. Grisé, E. M. Rodriguez, L. Barriault, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 797–808.

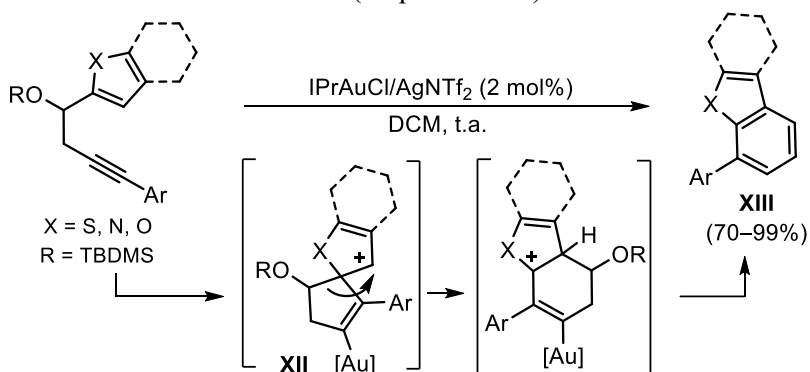
<sup>27</sup> C. Lim, J. E. Kang, J. E. Lee, S. Shin, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3539–3542.

Cuando en vez de tratarse de un grupo *t*-butoxicarbonil, sobre la posición 4 del 1,5-enino se encuentra un grupo sililoxi, Kirsch y col. han descrito la síntesis de 4-acilciclopentenos.<sup>28</sup> En este caso, la ciclación *6-endo*, seguida de un reagrupamiento tipo pinacol y la eliminación del catión trietilsililo, genera el intermedio **XI**. Tras una protodesmetalación impulsada por una fuente de protones como el isopropanol, se obtienen derivados de ciclopentenos (Esquema A.15).



Esquema A.15

Por otro lado, también se han descrito las cicloisomerizaciones de 3-sililoxi-1,5-eninos en los que el doble enlace forma parte de un heterociclo de cinco miembros.<sup>29</sup> El mecanismo de esta reacción sugiere una ciclación *5-endo* generándose el intermedio espirocíclico **XII**, el cual experimentaría una migración [1,2] de alquilo y posterior aromatización para dar lugar a los heterociclos benzofusionados **XIII** (Esquema A.16).

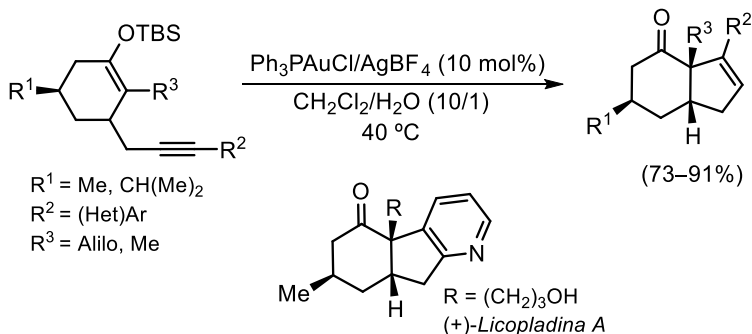


Esquema A.16

<sup>28</sup> (a) S. F. Kirsch, J. T. Binder, B. Crone, A. Duschek, T. T. Haug, C. Liébert, H. Menz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2310–2313; (b) H. Menz, J. T. Binder, B. Crone, A. Duschek, T. T. Haug, S. F. Kirsch, P. Klahn, C. Liébert, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1880–1888.

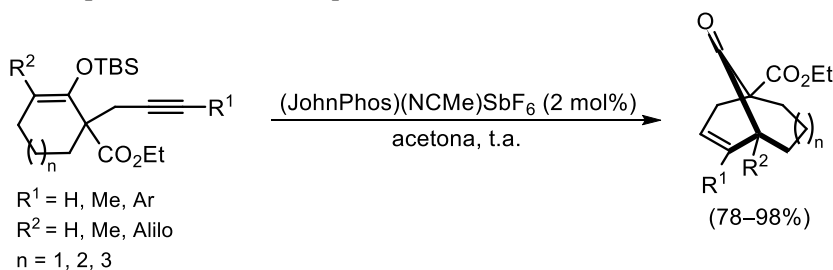
<sup>29</sup> (a) A. S. K. Hashmi, W. Yang, F. Rominger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5762–5765; (b) A. S. K. Hashmi, W. Yang, F. Rominger, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6576–6580.

Cuando la olefina forma parte de un silil enol éter, Toste y col. han puesto a punto una metodología para la síntesis de la *Licopladina A* basada en una ciclación 5-*endo*, obteniéndose ciclopentenos que tras posteriores reacciones dan lugar al citado compuesto natural (Esquema A.17).<sup>30</sup>



Esquema A.17

Sustratos que siguen presentando un carbono cuaternario en la posición propargílica y un grupo sililoxi en el carbono interno de la olefina, experimentan una ciclación 6-*endo* que da lugar a compuestos bicíclicos tales como los representados en el Esquema A.18.<sup>31</sup>



Esquema A.18

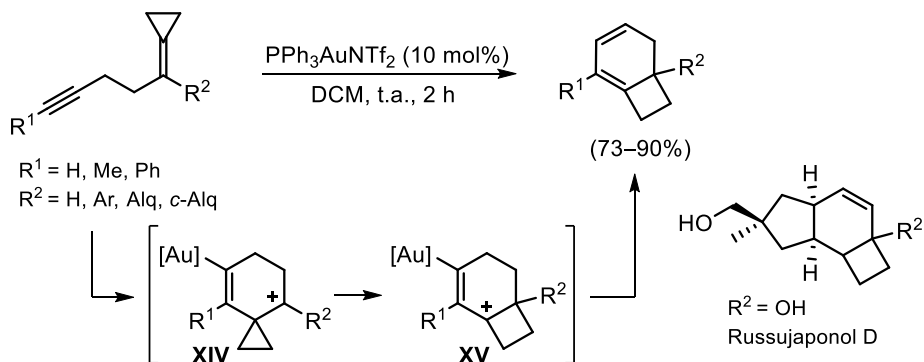
Por su parte Gagné y col. han descrito la cicloisomerización de 1,5-eninos que presentan un ciclopropilideno como sustituyente, los cuales dan lugar a biciclo[4.2.0]octadienos, compuestos estructuralmente similares a productos naturales tales como el *Russujaponol D*.<sup>32</sup> Estos sustratos experimentan una ciclación 6-*endo-dig* mediante la cual se genera el intermedio **XIV**. Este intermedio evoluciona a través de una expansión del anillo para dar lugar a un

<sup>30</sup> S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, D. Huang, B. K. Corkey, R. L. LaLonde, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5991–5994.

<sup>31</sup> F. Barabé, G. Bétournay, G. Bellavance, L. Barriault, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4236–4238.

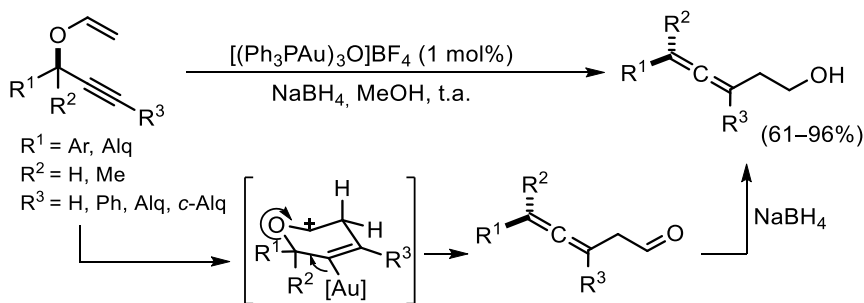
<sup>32</sup> H. Zheng, R. J. Felix, M. R. Gagné, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2272–2275.

carbocación más estable **XV** el cual, tras una migración [1,2] de hidruro, genera los productos bicíclicos finales (Esquema A.19).



Esquema A.19

El empleo de un contranión como el  $\text{BF}_4^-$  permitió obtener regioselectivamente alcoholes homoalénicos a partir de propargil vinyl éteres enantioméricamente puros con transferencia completa de quiralidad. Sin embargo, empleando como catalizador  $\text{Ph}_3\text{PAuOTf}$ , que presenta un contranión distinto, se observa la formación competitiva del producto derivado del reagrupamiento [1,3] (Esquema A.20).<sup>33</sup>

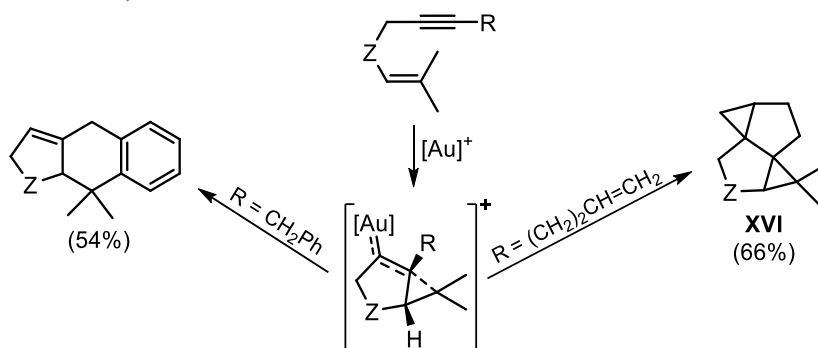


Esquema A.20

Como ya hemos indicado, el papel del ligando del catalizador en las ciclaciones de 1,6-eninos es fundamental para entender la naturaleza de los intermedios. En el caso de los 1,5-eninos, Echavarren y col. han estudiado el efecto de los ligandos en su ciclación, encontrando el primer ejemplo de una ciclopropanación intramolecular de carbenos formados por una ciclación *endo* dando lugar a los productos **XVI**, que según los cálculos teóricos se forman de manera concertada. Así, complejos de oro con ligandos electrón dadores, tal

<sup>33</sup> B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15978–15979.

como carbenos *N*-heterocíclicos, aumentan el carácter carbenoide del intermedio, igual que se observaba para los 1,6-eninos. Estas reacciones conducen a productos derivados de ciclo[3.1.0]hexeno que retienen el anillo de ciclopropano del intermedio inicial. En el caso particular de presentar grupos arilo, estos intermedios se abren en un proceso que mecanísticamente es similar a una cicloadición [4+2] de dieninos dando lugar a derivados tricíclicos (Esquema A.21).<sup>17</sup>



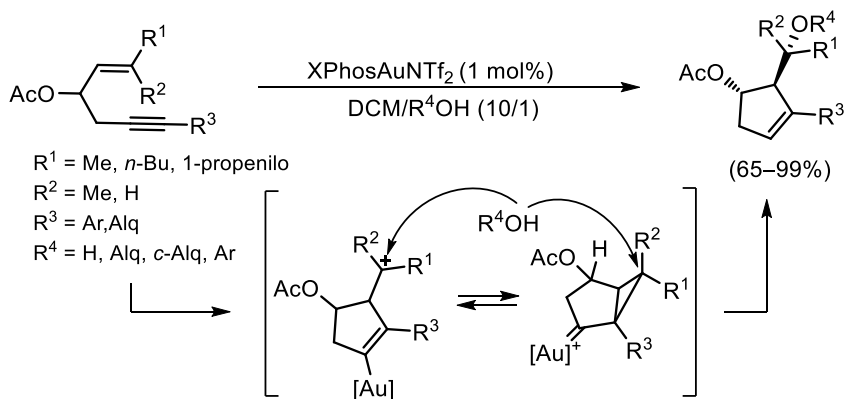
Esquema A.21

### A.3.2. Ciclación nucleofílica

Otro punto que destacar en este apartado de reacciones catalizadas por complejos de oro(I) son las reacciones de ciclación que implican la intervención de un nucleófilo externo, el cual puede reaccionar con los intermedios de reacción proporcionando productos funcionalizados. A continuación se describen algunos de los ejemplos más representativos que se han desarrollado durante los últimos años.

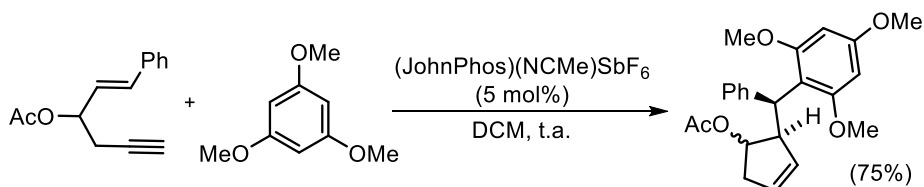
Gasgoz y col. han descrito la primera reacción de ciclación de 1,5-eninos que transcurre a través de un cierre *5-endo* y una posterior adición intermolecular de un alcohol o agua que actúan como nucleófilo. De esta manera desarrollan una síntesis diastereoselectiva de ciclopentenos alcoxfuncionalizados (Esquema A.22).<sup>34</sup> La selectividad del proceso depende de la sustitución de la olefina, es decir, el hecho de que se produzca un cierre *5-endo* se atribuye a que el alqueno se encuentra disustituido.

<sup>34</sup> A. K. Buzas, F. M. Istrate, F. Gagosz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1141–1144.



Esquema A.22

De igual forma, nucleófilos carbonados, tales como compuestos aromáticos ricos o derivados 1,3-dicarbonílicos, son capaces de atacar intermolecularmente al intermedio de reacción derivado de la ciclación de 1,5-eninos dando lugar a los ciclopentenos descritos por Echavarren y col. como mezclas 1/1 de diastereoisómeros (Esquema A.23).<sup>35</sup> Los 1,5-eninos reaccionan con nucleófilos carbonados mediante una ciclación *5-endo-dig*, sin embargo, el cierre *exo* también se observa en algún caso aislado como proceso minoritario. En contraposición con lo encontrado para los 1,6-eninos, en los cuales tiene lugar un ataque directo del nucleófilo al carbeno del ciclopropil carbeno de oro, este proceso no se observa en los 1,5-eninos.

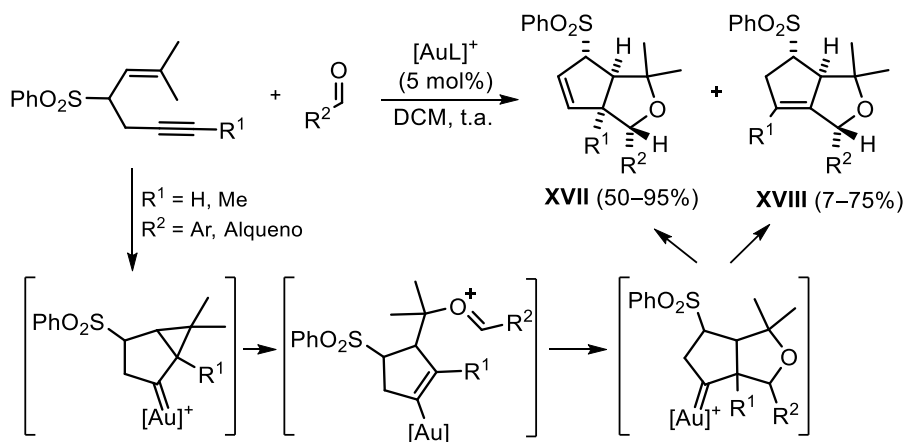


Esquema A.23

Cabe señalar que el empleo de aldehídos como nucleófilos externos genera, tras una ciclación inicial *5-endo-dig*, los biciclos **XVII** a través de una protodesmetalación, o bien los biciclos **XVIII** si tiene lugar una migración [1,2] del resto  $R^1$  (Esquema A.24).<sup>36</sup>

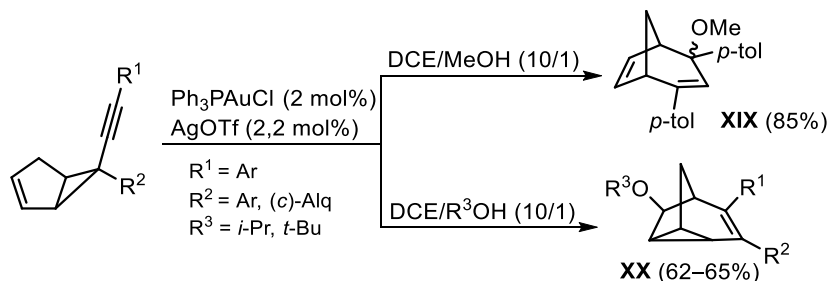
<sup>35</sup> C. H. M. Amijs, V. López-Carrillo, M. Raducan, P. Pérez-Galán, C. Ferrer, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7721–7730.

<sup>36</sup> A. Escribano-Cuesta, V. López-Carrillo, D. Janssen, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5646–5650.



Esquema A.24

Barluenga y col. han estudiado el efecto de la naturaleza de los nucleófilos en las ciclaciones sobre un tipo particular de 1,5-eninos, los 1-alquencil-2-alquencilciclopropanos. Así, empleando metanol se obtienen los compuestos bicíclicos **XIX**, mientras que con alcoholes más voluminosos se forman los compuestos tricíclicos **XX** (Esquema A.25).<sup>21,37</sup>



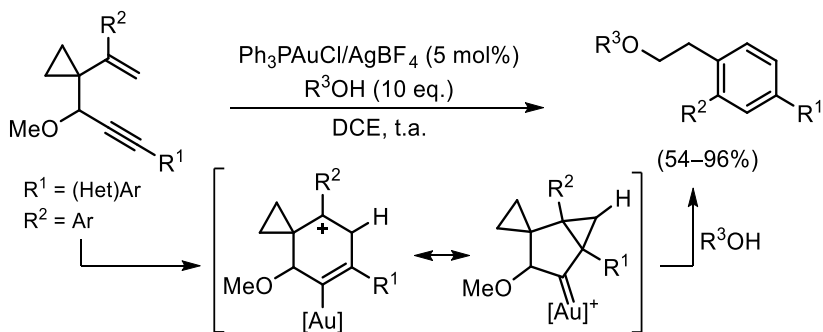
Esquema A.25

Por otro lado, sustratos que presentan un grupo metoxilo en la posición propargílica y un ciclopropano en posición 4 experimentan, en presencia de un alcohol como nucleófilo, una ciclación 6-*endo*. La reacción continúa con la apertura del anillo de ciclopropano por ataque del alcohol dando lugar, tras un proceso de aromatización, a derivados bencénicos (Esquema A.26).<sup>38</sup>

<sup>37</sup> E. Tudela, J. González, R. Vicente, J. Santamaría, M. A. Rodríguez, A. Ballesteros, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12097–12100.

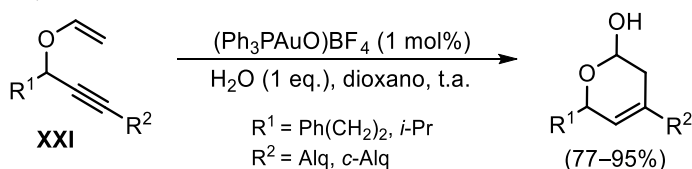
<sup>38</sup> G. Li, W. Liu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2903–2909.





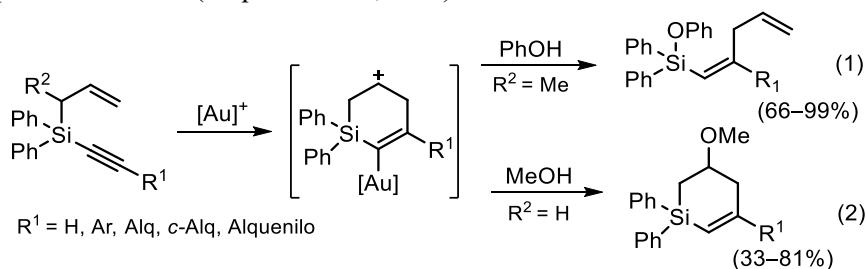
Esquema A.26

Además, utilizando agua como nucleófilo, los propargil vinyl éteres **XXI** experimentan una reacción en cascada que conduce a la formación de dihidropiranos.<sup>39</sup> El proceso se inicia con un reagrupamiento de Claisen seguido de una heterociclación 6-*endo-trig* que genera 2-hidroxi-3,6-dihidropiranos (Esquema A.27).



Esquema A.27

Por su parte, Toste ha descrito también el primer reagrupamiento sila-Cope acetilénico catalizado por un metal de transición. Esta reacción permite la síntesis estereoselectiva de vinilsilanos cíclicos o acíclicos dependiendo del nucleófilo utilizado.<sup>40</sup> Así, ha puesto a punto una alilación intramolecular estereoselectiva a partir de alil alquínil silanos consistente en una transferencia de alilo desde el silicio al carbono, inducida por una alcoholólisis, generándose así alquénil silil éteres (Esquema A.28, Ec.1).



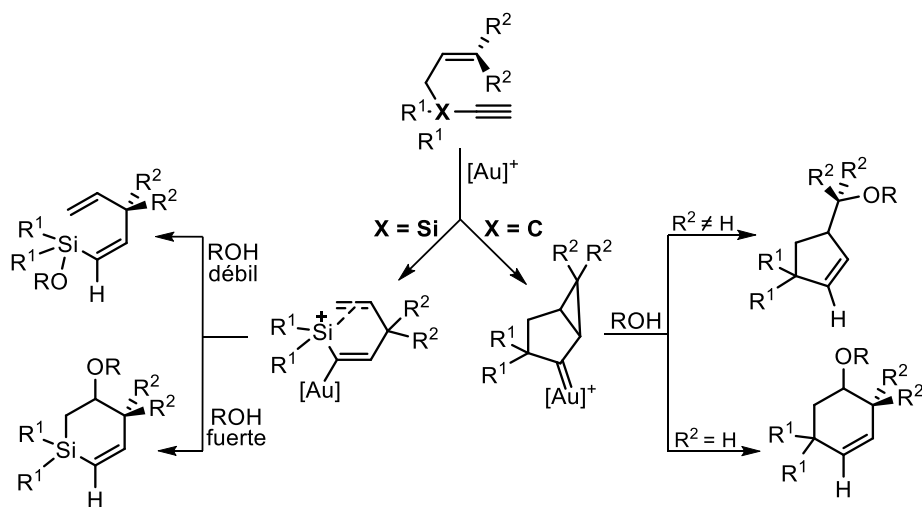
Esquema A.28

<sup>39</sup> B. D. Sherry, L. Maus, B. N. Laforteza, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8132–8133.

<sup>40</sup> Y. Horino, M. R. Luzung, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11364–11365.

Sin embargo, cuando el nucleófilo es capaz de capturar el carbocatión en vez de conducir a la ruptura del  $\beta$ -sililo, o bien, el acceso al carbocatión no está impedido estéricamente, se forman los silanos cíclicos (Esquema A.28, Ec.2). Por otro lado, el grupo de Lee que emplea fosfinas como ligandos del catalizador, en presencia de una variedad de alcoholes, obtiene selectivamente los alquénil silil éteres.<sup>41</sup>

Cabe reseñar que mediante cálculos teóricos se comparan las diferentes regioselectividades en las reacciones de 1,5-eninos con alcoholes cuando la posición 3 del enino está ocupada por un carbono o un silicio. Los mecanismos encontrados en el caso del silicio dependen del alcohol, sin embargo en el caso del carbono dependen de la sustitución de esa posición. El carácter más iónico del enlace Si–C frente al C–C favorece la isomerización [3,3] frente a la formación de un intermedio ciclopropil carbeno, el cual es más favorable para C–C (Esquema A.29).<sup>42</sup>



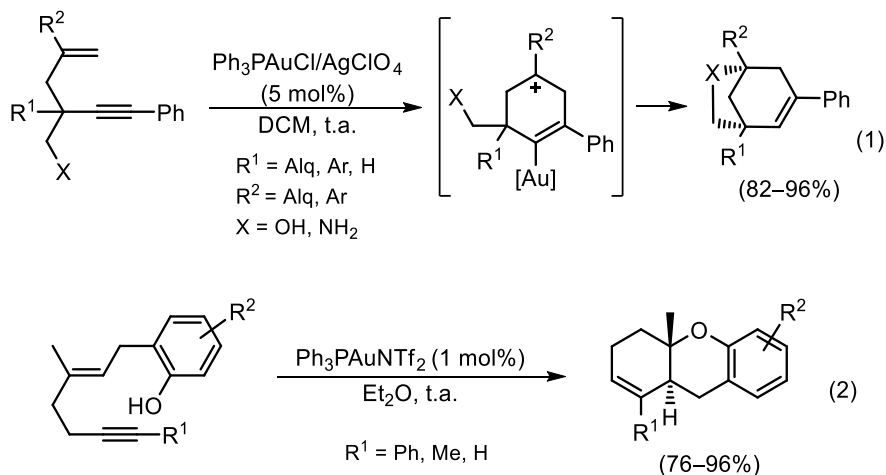
Esquema A.29

Finalmente es preciso mencionar que sobre los 1,5-eninos también son posibles reacciones de ciclación en las cuales el nucleófilo se adiciona intramolecularmente, abriendo de esta forma nuevos caminos de reacción para la síntesis de compuestos policíclicos. Los ejemplos más representativos de ello son, en primer lugar, las reacciones llevadas a cabo a partir de 3-hidroxi- ó 3-

<sup>41</sup> S. Park, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10664–10665.

<sup>42</sup> A. Ariafard, E. Asadollah, M. Ostadebrahim, N. A. Rajabi, B. F. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16882–16890.

amino-1,5-eninos descritas por Zhang y Kozmin.<sup>43</sup> En estos casos tiene lugar la formación de bicicloctenos mediante una ciclación 6-*endo*, seguida del ataque intramolecular del grupo hidroxilo o amino presente en la estructura (Esquema A.30, Ec. 1). De igual modo, 1,5-eninos que presentan en su estructura un fenol también dan lugar a compuestos policíclicos, mediante un mecanismo similar (Esquema A.30, Ec. 2).



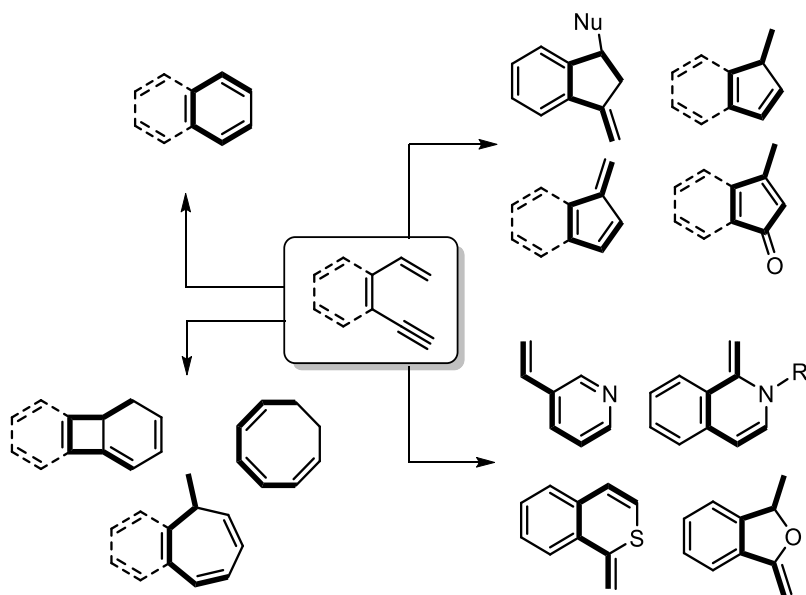
**Esquema A.30**

Como hemos podido comprobar las reacciones de cicloisomerización y adición nucleofílica de 1,5-eninos catalizadas por complejos de oro(I) han sido ampliamente estudiadas en los últimos años, siendo numerosos los ejemplos que aparecen en bibliografía de los cuales únicamente hemos reseñado los más significativos en esta revisión.

<sup>43</sup> (a) L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6962–6963; (b) P. Y. Toullec, T. Blarre, V. Michelet, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2888–2891.

## B. REACTIVIDAD DE 1,3-DIEN-5-INOS

A continuación, debido a la gran cantidad de precedentes bibliográficos sobre los 1,5-eninos, en este apartado nos centramos en describir de manera resumida la reactividad de los 1,3-dien-5-inos.<sup>44</sup> Estos sustratos son un tipo de 1,5-eninos que presentan además un doble enlace entre C3 y C4, y que permiten acceder a una gran variedad de compuestos policíclicos algunos de los cuales se muestran en el Esquema B.1, incluyendo carbociclos de 6 miembros tales como derivados bencénicos, anillos de 5 miembros como 1-metilenindanos, ciclopentadienos, fulvenos, ciclopentenonas e indanonas ó anillos de cuatro-, siete- y ocho miembros, así como diferentes heterociclos.



Esquema B.1

A esta familia pertenecen los *o*-(alquini)estirenos y los 1,3-dien-5-eninos que estudiamos en esta Tesis, por lo que en los apartados siguientes nos centraremos en describir los principales modelos de reactividad para estos dos tipos de sustratos, haciendo hincapié en sus reacciones de cicloisomerización y adición nucleofílica catalizadas por complejos metálicos.

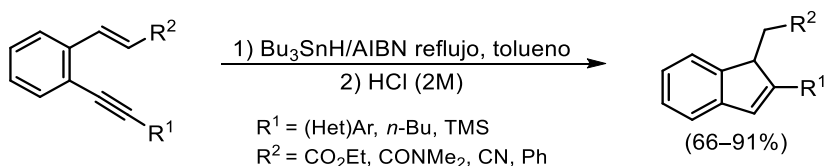
<sup>44</sup> E. Aguilar, R. Sanz, M. A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8256–8311.

## B.1. *o*-(ALQUINIL)ESTIRENOS

Los *o*-(alquinil)estirenos pueden considerarse un tipo particular de 1,3-dien-5-inos en los que el doble enlace central se encuentra formando parte de un anillo aromático. A continuación, en primer lugar, se describirán algunos de los modelos más característicos de reactividad que presentan los *o*-(alquinil)estirenos, los cuales se mencionarán brevemente ya que no guardan una estrecha relación con los resultados de esta Memoria, para posteriormente centrarnos en las principales reacciones en las que estos sustratos han intervenido, como son las cicloisomerizaciones catalizadas por complejos metálicos. Finalmente, el último apartado estará dedicado exclusivamente a las reacciones catalizadas por complejos de oro(I) al tratarse de la reactividad más íntimamente relacionada con los objetivos y resultados de esta Tesis.

### B.1.1. Cicloisomerizaciones no catalizadas por complejos metálicos

Como acabamos de mencionar las cicloisomerizaciones catalizadas por complejos metálicos han sido las más desarrolladas para los *o*-(alquinil)estirenos, sin embargo, también es posible llevar a cabo este tipo de reacciones vía radicalaria empleando el radical tributilestannilo.<sup>45</sup> Esta reacción es totalmente selectiva obteniéndose únicamente el indeno procedente de una ciclación 5-*endo* (Esquema B.2).



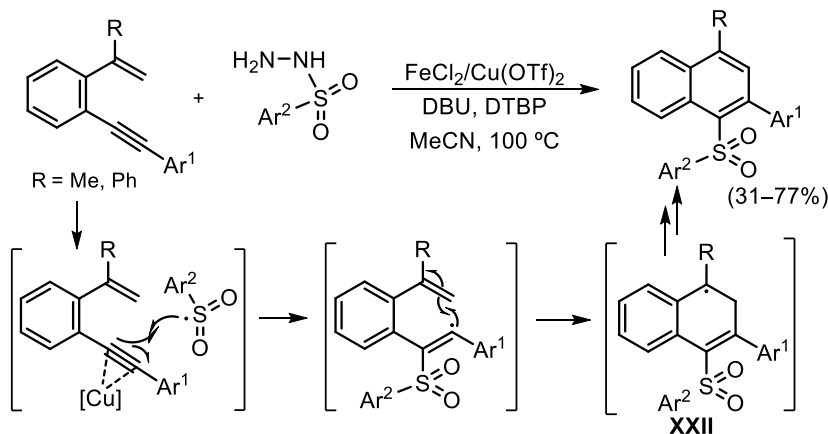
**Esquema B.2**

En esta línea, también se ha descrito la adición de radicales sulfonilo a enlaces insaturados C=C dando lugar a sulfonas biarílicas a partir de *o*-(alquinil)estirenos  $\alpha$ -sustituídos activados (Esquema B.3).<sup>46</sup> Inicialmente tiene lugar la formación *in situ* del radical mediante la reacción de la sulfonil hidrazida con radicales *t*-butoxi. Posteriormente, la adición intermolecular al sustrato seguida de la ciclación 5-*endo* genera el intermedio **XXII**, el cual

<sup>45</sup> S. Mondal, R. K. Mohamed, M. Manoharan, H. Phan, I. V. Alabugin, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5650–5653.

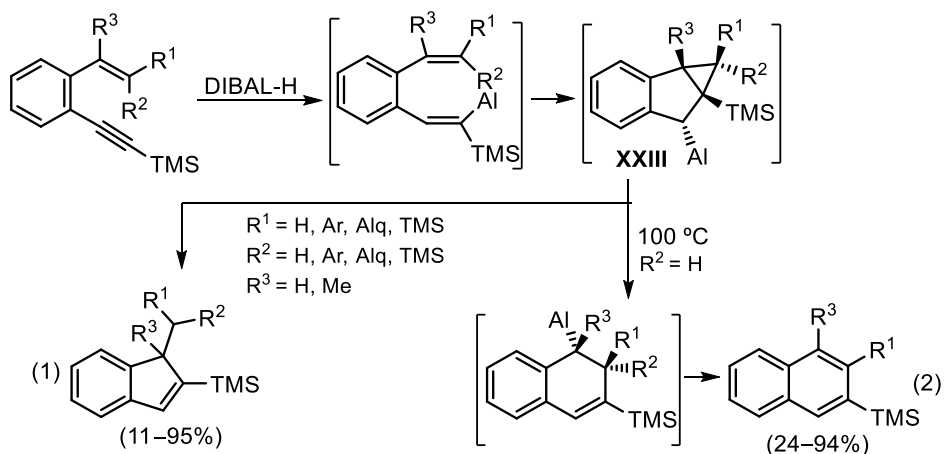
<sup>46</sup> R. Fu, W.-J. Hao, Y.-N. Wu, N.-N. Wang, S.-J. Tu, G. Li, B. Jiang, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1452–1456.

experimenta una oxidación por transferencia de un electrón para finalmente dar lugar a los naftalenos sulfonilados.



Esquema B.3

Por su parte, Miura y col. han descrito la síntesis de 2-trimetilsilil-1*H*-indenos utilizando DIBAL-H, a través de un proceso que implica una hidroaluminación regioselectiva seguida de una isomerización geométrica del alquenilaluminio formado el cual, tras sufrir una ciclación 5-*exo*, experimenta una carboaluminación intramolecular conduciendo al intermedio **XXIII**. Finalmente, este intermedio evoluciona a los productos finales cuando la olefina del *o*-(alquil)estireno se encuentra  $\alpha,\beta$ -sustituida (Esquema B.4, Ec.1).<sup>47</sup>

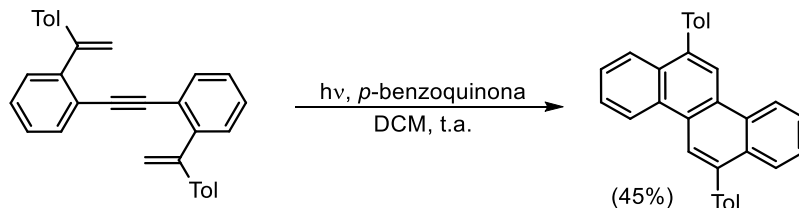


Esquema B.4

<sup>47</sup> H. Kinoshita, K. Yuguchi, T. Tohjima, N. Hirai, K. Miura, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2039-2043.

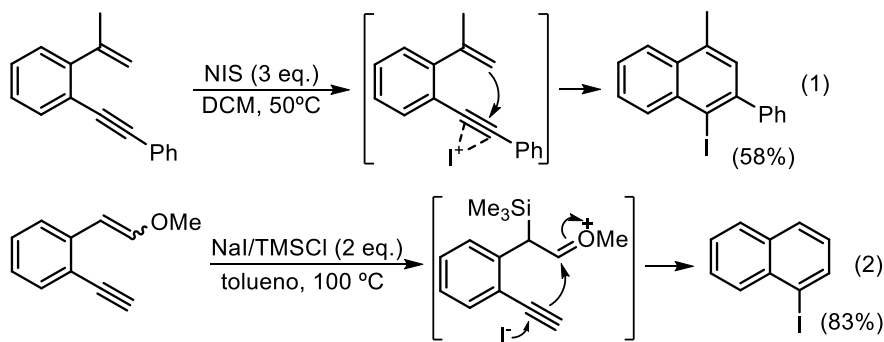
Llevando a cabo la reacción a temperaturas superiores (100 °C), el anillo de ciclopropilo en **XXIII** experimenta una apertura, favorecida por aromatización, por *sin*-eliminación del aluminio y el resto R<sup>2</sup> (Esquema B.4, Ec.2).<sup>48</sup>

Por otro lado, también se han descrito algunos ejemplos de cicloisomerizaciones fotoquímicas, como las llevadas a cabo por Yamaguchi y col. con derivados de diarilalquinos (Esquema B.5).<sup>49</sup>



Esquema B.5

Además, se han desarrollado otras ciclaciones en ausencia de metales, como la reacción de yodociclación 6-*endo* de un *o*-(alquín)estireno  $\alpha$ -sustituido, empleando NIS como agente de yodación (Esquema B.6, Ec. 1).<sup>50</sup> Este ejemplo representa la primera yodación de un enino, es decir, que el nucleófilo que ataca al triple enlace activado por el yodo es un alqueno. Por otro lado, se ha descrito la yodobenzoanulación de acetilenos terminales utilizando yoduro sódico como fuente de yodo (Esquema B.6, Ec. 2).<sup>51</sup> En estos casos, tiene lugar la formación de un intermedio oxonio, el cual experimenta una ciclación 6-*exo* iniciada por el ion yoduro que ataca previamente al triple enlace. Un segundo yoduro favorece la eliminación del grupo sililo y metoxilo dando lugar a yodonaftenos.



Esquema B.6

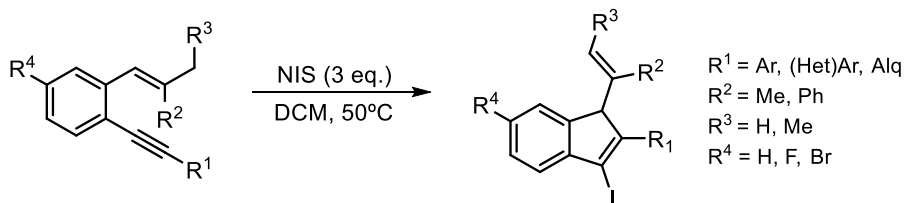
<sup>48</sup> H. Kinoshita, N. Hirai, K. Miura, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8171–8181.

<sup>49</sup> A. Fukazawa, T. Karawawa, H. Zhang, K. Minemura, C. Camacho, J. Wang, S. Irle, S. Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10519–10523.

<sup>50</sup> B. Krone, S. F. Kirsch, K.-D. Umland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4661–4664.

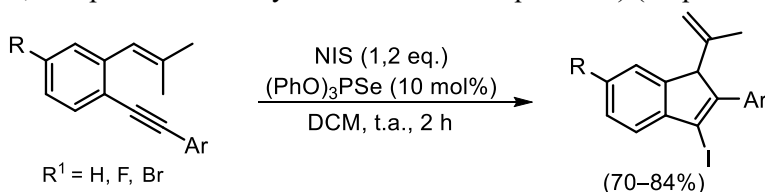
<sup>51</sup> T. Banik, V. V. Betkekar, K. P. Kaliappan, *Chem. Asian. J.* **2018**, *13*, 3676–3680.

En este punto cabe destacar que nuestro grupo de investigación ha desarrollado la yodociclación para sustratos  $\beta,\beta$ -sustituídos los cuales, mediante una ciclación 5-*endo*, dan lugar a 3-yodo-1*H*-indenos de manera eficiente (Esquema B.7).<sup>52</sup>



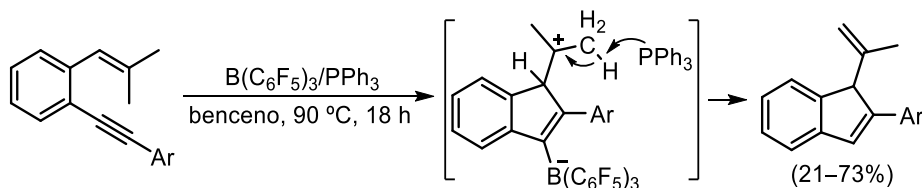
Esquema B.7

Toullec y col. han descrito posteriormente halocarbociclaciones de *o*-(alquini)estirenos similares a las de nuestro grupo pero catalizadas por una base de Lewis, tal como selenofosfatos lo que permite, en algunos casos, obtener 3-yodo-1*H*-indenos con mayores rendimientos y condiciones de reacción más suaves (t.a., tiempos más cortos y reducción de los eq. de NIS) (Esquema B.8).<sup>53</sup>



Esquema B.8

Por otro lado, combinaciones de bases de Lewis débiles con boranos ácidos de Lewis, tales como  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3/\text{PPh}_3$ , son capaces de activar alquinos por fuerzas de Van der Waals, permitiendo la síntesis de indenos mediante una ciclación 5-*endo*, seguida de una protodesboronación inducida por la  $\text{PPh}_3$  (Esquema B.9).<sup>54</sup>



Esquema B.9

<sup>52</sup> (a) R. Sanz, A. Martínez, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, M. A. Rashid, F. Rodríguez, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7427–7429; (b) P. García-García, A. M. Sanjuán, M. A. Rashid, A. Martínez, M. A. Fernández-Rodríguez, F. Rodríguez, R. Sanz, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 1155–1165.

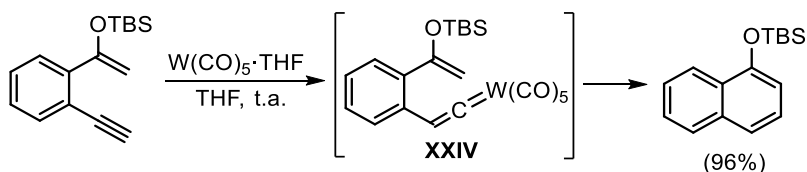
<sup>53</sup> C. Grandclaoudon, M. Ruamps, R. Duboc, V. Michelet, P. Y. Toullec, *Synlett* **2018**, 29, 1181–1186.

<sup>54</sup> S. Tamke, Z.-W. Qu, N. A. Sitte, U. Florke, S. Grimme, J. Paradies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4336–4339.



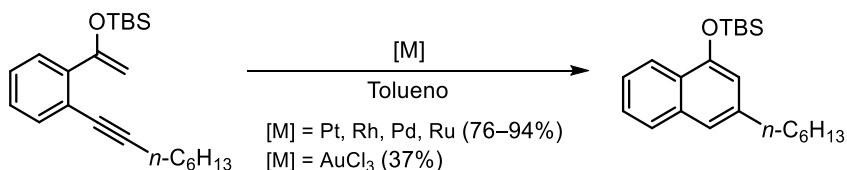
### B.1.2. Cicloisomerizaciones catalizadas por complejos metálicos

Como ya hemos comentado, las reacciones en las que mayoritariamente han intervenido los *o*-(alquínil)estirenos han sido las cicloisomerizaciones catalizadas por complejos metálicos. Tradicionalmente estos procesos se habían llevado a cabo en condiciones drásticas ( $T > 200\text{ }^{\circ}\text{C}$ ),<sup>55</sup> hasta que en 1998 Iwasawa y col. describen el primer ejemplo en el que se emplean catalizadores metálicos para realizar estas transformaciones en condiciones suaves. El complejo metálico  $\text{W}(\text{CO})_5 \cdot \text{THF}$  es capaz de catalizar la reacción del *o*-(alquínil)estireno que presenta un resto silil enoléter como olefina y un triple enlace terminal, para dar lugar al naftaleno correspondiente con un excelente rendimiento mediante una ciclación 6-*endo*.<sup>56</sup> El hecho de que la reacción no tenga lugar utilizando un acetileno interno sugiere la implicación de intermedios de tipo vinilideno tales como **XXIV** (Esquema B.10).



Esquema B.10

En 2001, Dankwardt desarrolla esta misma cicloaromatización en presencia de diversos catalizadores metálicos para *o*-(alquínil)estirenos que poseen triples enlaces internos. Para ello se requiere la activación del alquino por formación de complejos  $\pi$  con el catalizador metálico, excluyendo de este modo la activación vía vinilideno. Así, empleando cantidades catalíticas de diversos complejos de Pt, Rh, Pd o Ru se obtienen naftalenos sustituidos (Esquema B.11).<sup>57</sup> Cabe destacar que también se describe por primera vez el uso de un complejo de oro, en concreto  $\text{AuCl}_3$ , aunque con un rendimiento del 37%.



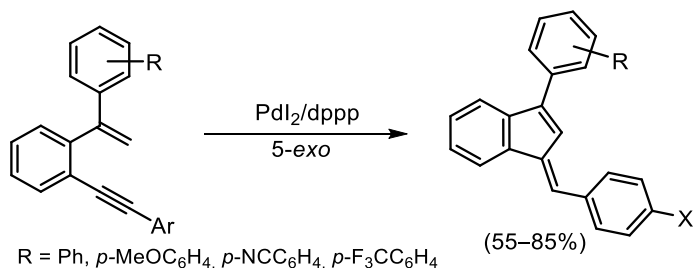
Esquema B.11

<sup>55</sup> D. M. Hitt, J. M. O'Connor, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7904–7922.

<sup>56</sup> K. Maeyama, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1928–1929.

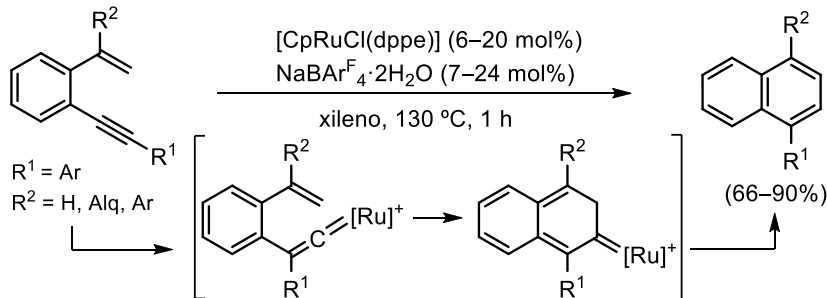
<sup>57</sup> J. W. Dankwardt, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5809–5812.

La reactividad de estos *o*-(alquínil)estirenos  $\alpha$ -sustituidos ha sido muy estudiada en presencia de diferentes complejos metálicos, destacándose a continuación los ejemplos más representativos. Así, la cicloisomerización de *o*-(alquínil)estirenos con un sustituyente aromático en la posición  $\alpha$  del doble enlace, en presencia de PdI<sub>2</sub>/dppp, permite la síntesis completamente selectiva de benzofulvenos procedentes de una ciclación 5-*exo* (Esquema B.12).<sup>58</sup>



Esquema B.12

Recientemente, Saito y col. han descrito una carbociclación catalizada por complejos de Ru que implica una migración [1,2] de carbono en alquinos internos a través de un intermedio vinilideno disustituido, obteniéndose como productos finales naftalenos multisustituidos (Esquema B.13).<sup>59</sup>



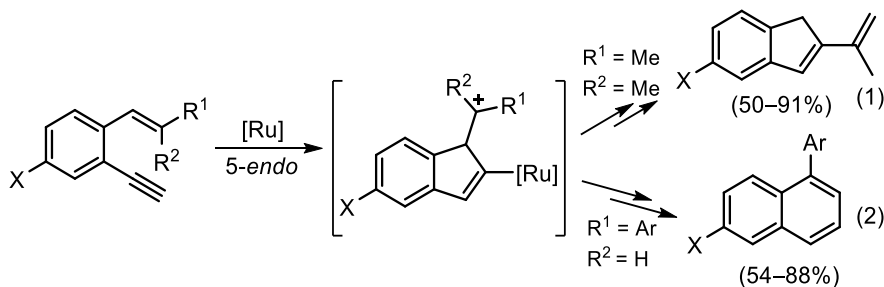
Esquema B.13

A continuación, se señalan algunas de las reacciones de cicloisomerización llevadas a cabo con *o*-(alquínil)estirenos que presentan otros patrones de sustitución. En 2003, Liu y col. emplean complejos catiónicos de rutenio para formar nuevos enlaces C-C. Sin embargo, estas reacciones de cicloaromatización están limitadas a alquinos terminales debido a que transcurren a través de intermedios de tipo vinilideno. En este caso se observan

<sup>58</sup> J. Aziz, G. Frison, P. Le Menez, J.-D. Brion, A. Hamze, M. Alami, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 3425–3436.

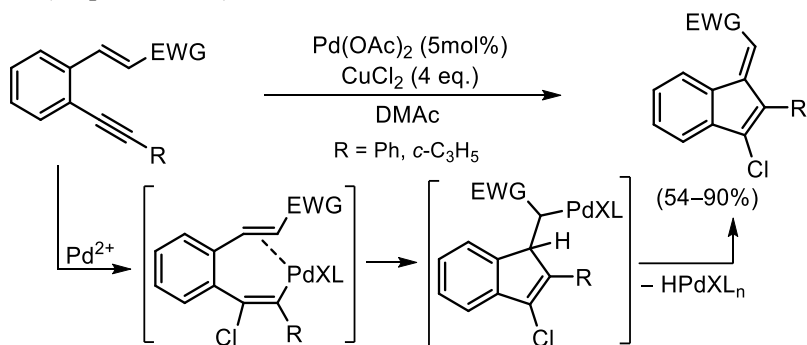
<sup>59</sup> T. Watanabe, H. Abe, Y. Mutoh, S. Saito, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 11545–11549.

diferentes caminos de reacción en función de los sustituyentes presentes en la olefina.<sup>60</sup> El proceso se inicia con una ciclación 5-*endo* que da lugar a 2-alquencil-1*H*-indenos como productos mayoritarios (Esquema B.14, Ec.1), mientras que la presencia de un grupo arilo en posición  $\beta$  conduce a naftalenos donde se ha producido una migración formal [1,2] del grupo arilo (Esquema B.14, Ec.2).



Esquema B.14

Otra metodología interesante que permite el acceso a 3-cloro-1-metilenindenos emplea un catalizador de Pd en presencia de  $\text{CuCl}_2$ .<sup>61</sup> En este caso la reacción comienza con la adición del cloruro al triple enlace activado por el Pd seguido de la inserción del intermedio vinilpaladio generado en el doble enlace del *o*-(alquencil)estireno. El proceso finaliza con una  $\beta$ -eliminación de hidruro (Esquema B.15).



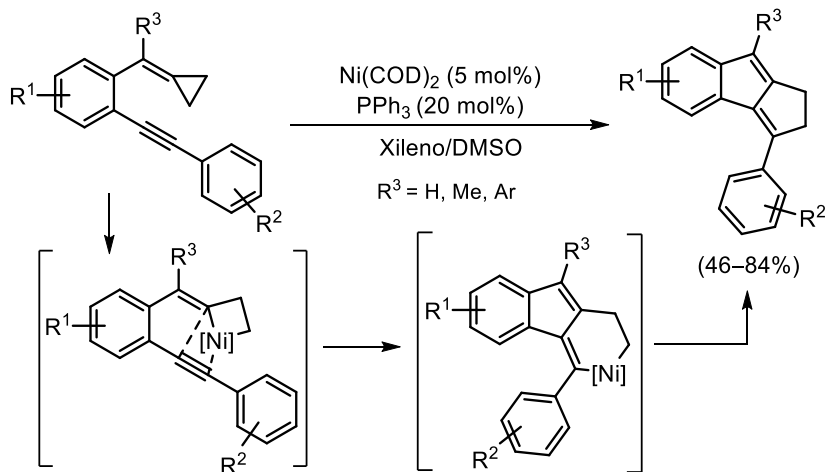
Esquema B.15

Zhang y col. han utilizado como sustratos de partida 2-(etinil)aril metilenciclopropanos los cuales, en presencia de  $\text{Ni}(\text{COD})_2$ , experimentan una cicloisomerización que conduce a benzopentalenos. En primer lugar, la adición oxidante del Ni(0) al anillo de ciclopropano genera un intermedio

<sup>60</sup> (a) H.-C. Shen, S. Pal, J.-J. Lian, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15762–15763; (b) R. J. Madhushaw, C.-Y. Lo, C.-W. Hwang, M.-D. Su, H.-C. Shen, S. Pal, I. R. Shaikh, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15560–15565.

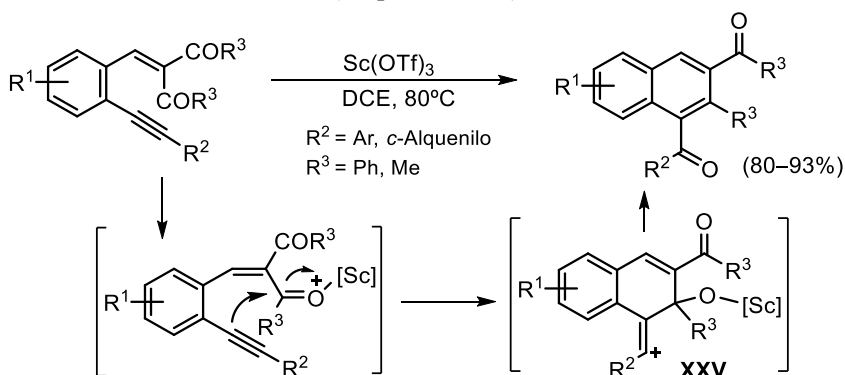
<sup>61</sup> S. Ye, K. Gao, H. Zhou, X. Yang, J. Wu, *Chem. Commun.* **2009**, 5406–5408.

niquelaciclobutano que se adiciona al triple enlace para, en último lugar, tras una eliminación reductora dar lugar a los triciclos finales (Esquema B.16).<sup>62</sup>



Esquema B.16

Por otro lado, también se han descrito procesos de ciclación catalizados por complejos metálicos sobre *o*-(alquínil)estirenos que presentan grupos funcionales, bien en el alqueno o bien en el alquino. Así, sustratos que presentan grupos carbonilo como sustituyentes en  $\beta$  de la olefina y un resto aromático en el triple enlace conducen a la formación de naftilcetonas cuando se emplea Sc(OTf)<sub>3</sub> como catalizador.<sup>63</sup> El complejo metálico activa un grupo carbonilo, el cual es posteriormente atacado por el alquino, generándose el intermedio carbocatiónico **XXV** que es atrapado por el átomo de oxígeno procedente del carbonilo inicialmente activado (Esquema B.17).

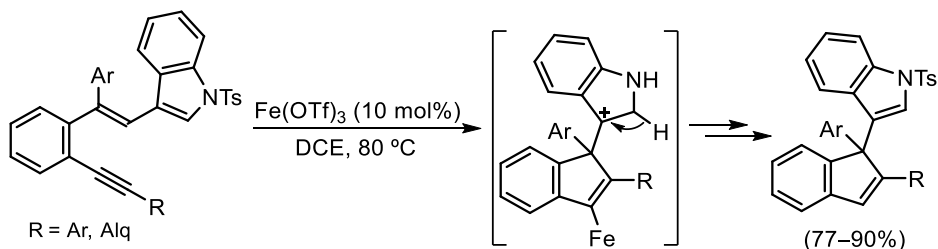


Esquema B.17

<sup>62</sup> B. Yao, Y. Li, Z. Liang, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 640–643.

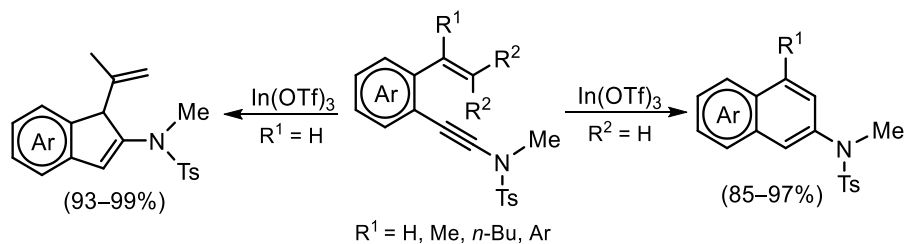
<sup>63</sup> L. Liu, L. Wei, J. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1920–1924.

Jana y col. han descrito cicloisomerizaciones de *o*-(alquínil)estirenos que presentan en posición  $\beta$  de la olefina un resto 3-(*N*-tosilindol) los cuales, en presencia de catalizadores de Fe, dan lugar a derivados de 3-(1-indenil)indenos mediante una ciclación 5-*endo* (Esquema B.18).<sup>64</sup>



Esquema B.18

En lo que hace referencia a sustratos con diferentes grupos funcionales como sustituyentes en el triple enlace, se han estudiado *o*-(alquínil)estirenos con un resto inamida. Estos compuestos sufren una cicloisomerización en presencia de un catalizador de In(III) dando lugar a 2-aminonaftalenos o 2-amino-1*H*-indenos, dependiendo de la sustitución de la olefina (Esquema B.19).<sup>65</sup>



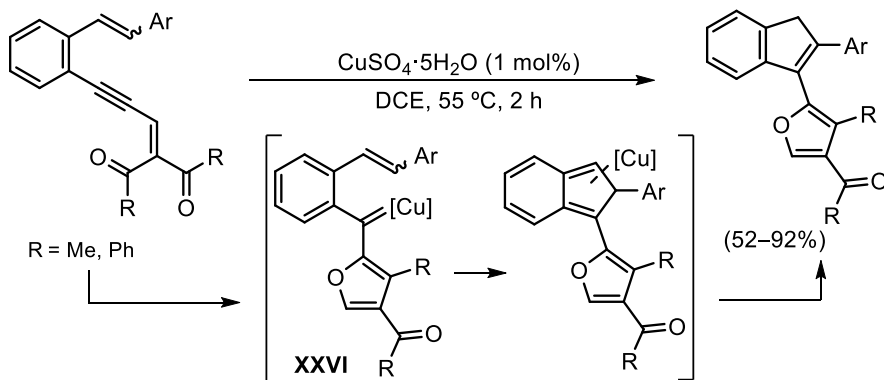
Esquema B.19

Por su parte, sustratos con un fragmento de tipo eninona como sustituyente del alquino, experimentan una reacción en cascada, catalizada por complejos de cobre, que da lugar a 1*H*-indenos 3-(2-furil) sustituidos. El mecanismo propuesto para la reacción implica una ciclación 5-*exo* mediante la cual se genera un carbeno de cobre intermedio **XXVI** que evoluciona mediante una ciclación electrocíclica 6 $\pi$  implicando al carbeno de cobre. Una eliminación reductora da lugar a los productos finales (Esquema B.20).<sup>66</sup>

<sup>64</sup> S. Jalal, K. Paul, U. Jana, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6512–6515.

<sup>65</sup> M.-C. P. Yeh, C. J. Liang, H. F. Chen, Y. T. Weng, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3242–3254.

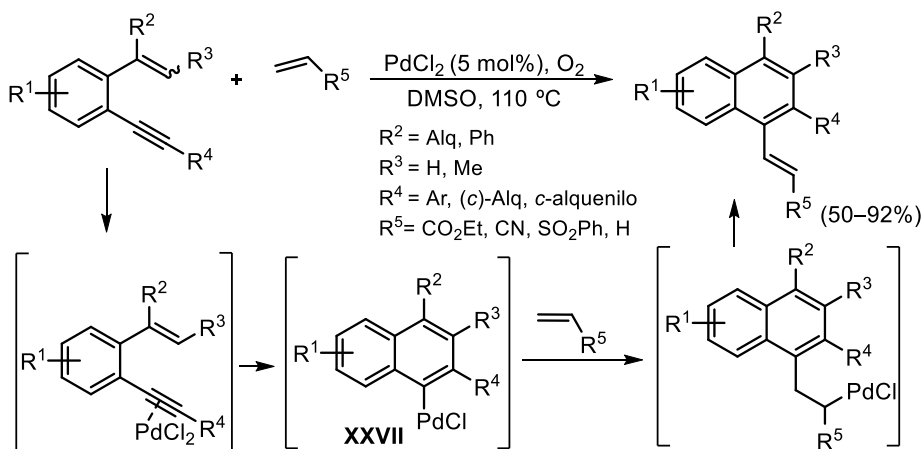
<sup>66</sup> C. Pei, G. W. Rong, Z. X. Yu, X. F. Xu, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13243–13255.



Esquema B.20

Por otro lado, también se han descrito procedimientos que, además de la intervención catalítica de diversos complejos metálicos, incorporan al medio de reacción otros compuestos tales como alquenos, alquinos, enol éteres o agentes oxidantes, lo que confiere a esta química una gran riqueza ya que permite acceder a una gran diversidad de estructuras aromáticas y policíclicas funcionalizadas.

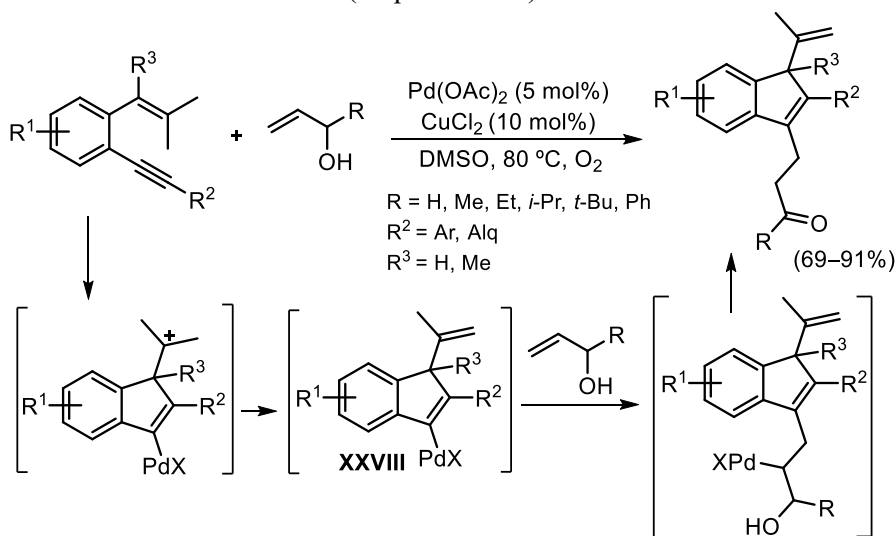
Un ejemplo relevante es la cicloaromatización de *o*-(alquínil)estirenos  $\alpha,\beta$ -sustituídos que, empleando  $\text{PdCl}_2$  como catalizador en presencia de una olefina, conduce a naftalenos tri- y tetrasustituídos. Se propone que el ataque de la olefina al triple enlace activado por el Pd(II) genera el intermedio arilpaladio **XXVII** el cual, a través de una reacción tipo Heck, da lugar a los productos finales (Esquema B.21).<sup>67</sup>



Esquema B.21

<sup>67</sup> C. Feng, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 17710–17712.

Los mismos autores han descrito más recientemente un proceso de dialquilación, catalizada también por complejos de Pd, en presencia de alcoholes alílicos sobre *o*-(alquínil)estirenos  $\beta,\beta$ -disustituidos, lo que conduce a la formación quimioselectiva de derivados indénicos funcionalizados, a través de una ciclación inicial 5-*endo* (Esquema B.22).<sup>68</sup>



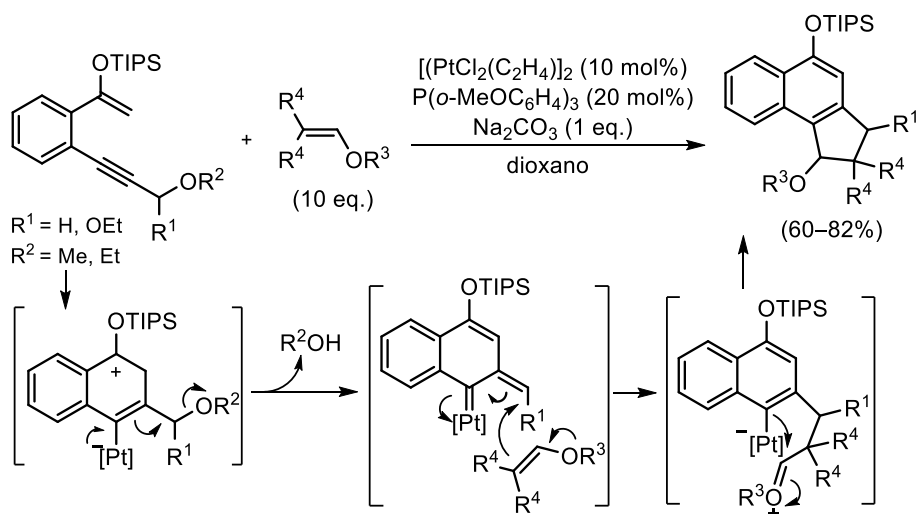
**Esquema B.22**

En estos sustratos tiene lugar inicialmente una carbopaladación intramolecular seguida de una eliminación de protón para dar lugar al intermedio **XXVIII**. La inserción del alcohol alílico con la consiguiente eliminación de hidruro da lugar a los indenos como producto de reacción. Cabe señalar que, bajo las mismas condiciones, *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -monosustituidos, conducen a mezclas de regioisómeros procedentes de una ciclación inicial 5-*endo* vs 6-*endo*, como la descrita en el Esquema B.21.

Iwasawa y col. han descrito la reacción catalizada por Pt(II) de *o*-(alquínil)estirenos que poseen una olefina que forma parte de un silil enol éter y un sustituyente alcoxilo en posición propargílica incorporando al medio de reacción vinil éteres (Esquema B.23).<sup>69</sup> En este caso, los derivados de naftol fusionados a ciclos de cinco miembros se obtienen mediante un ataque nucleofílico 6-*endo* del silil enol éter al triple enlace activado por el complejo de Pt(II). La posterior eliminación del grupo alcoxilo genera un intermedio carbeno de Pt que reacciona con el vinil éter para proporcionar el producto final.

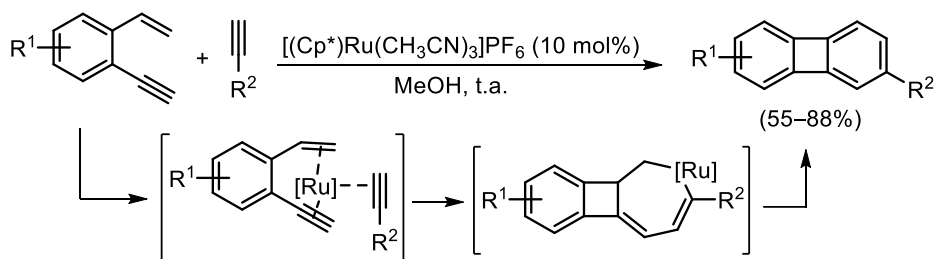
<sup>68</sup> X. -W. Liu, S. -S. Li, D. -T. Dai, M. Zhan, C. -C. Shan, Y. -H. Xu, T. -P. Loh, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3696–3700.

<sup>69</sup> K. Saito, H. Sogou, T. Suga, H. Kusama, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 689–691.



Esquema B.23

Del mismo modo, también se ha descrito la reacción de *o*-(alquínil)estirenos en presencia de acetilenos catalizada por un complejo de Ru (Esquema B.24).<sup>70</sup> Esta transformación consiste en una cicloadición [2+2+2] que se inicia con la coordinación simultánea del catalizador de Ru al doble y triple enlace del *o*-(alquínil)estireno y al acetileno, para dar lugar a un intermedio que, tras un acoplamiento oxidante, evoluciona bien entre la olefina y el acetileno del *o*-(alquínil)estireno, o bien entre los dos triples enlaces formando un tetraciclo. Sobre el enlace insaturado que aún no ha participado en el proceso tiene lugar la inserción del Ru que, seguida de la eliminación reductora, conduce a anillos de cuatro miembros dibenzofusionados.



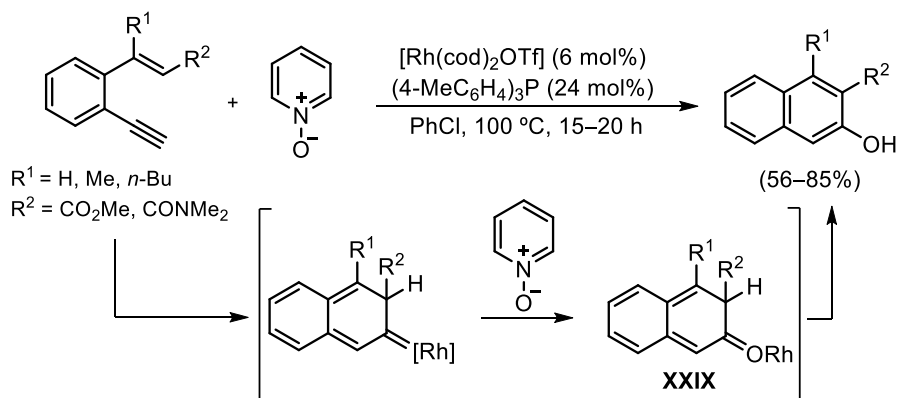
Esquema B.24

Por otro lado, la reacción catalizada por Rh de *o*-(alquínil)estirenos donde la olefina es un sustrato Michael, en presencia de un oxidante tal como *N*-óxido de

<sup>70</sup> S. García-Rubín, C. González-Rodríguez, C. García-Yebra, J. A. Varela, M. A. Esteruelas, C. Saá, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1841–1844.

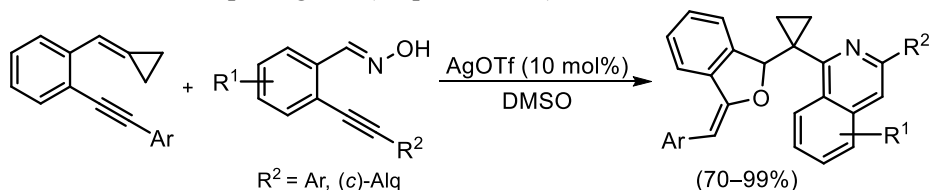


piridina, da lugar a una variedad de naftoles. Se propone que, en primer lugar, se produce una reacción de ciclación electrocíclica  $6\pi$  catalizada por el complejo de Rh que genera el carbeno correspondiente, el cual tras el ataque oxidante del *N*-óxido de piridina forma el intermedio **XXIX**, que finalmente evoluciona hacia la formación de los naftoles (Esquema B.25).<sup>71</sup>



Esquema B.25

También se han empleado como sustratos de partida 2-(etinil)aril metilenciclopropanos, los cuales enfrentados a 2-(alquín)benzaldoximas, dan lugar a ciclopropanos con sustituyentes isoquinolina e isobenzofurano, en una reacción catalizada por AgOTf (Esquema B.26).<sup>72</sup>



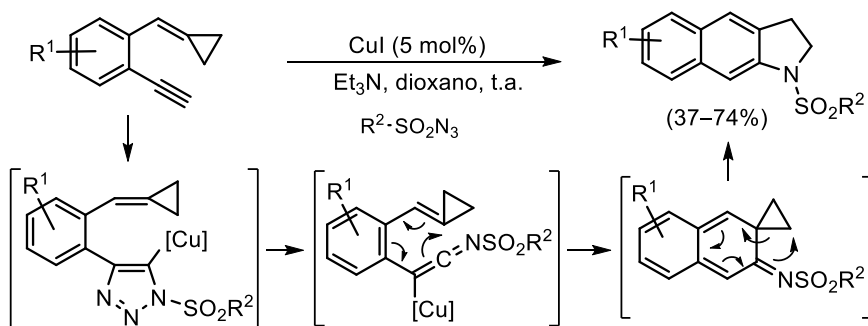
Esquema B.26

Wu y col. han descrito la reacción de estos mismos sustratos con sulfonilazidas en presencia de CuI y una base, para sintetizar indolinas benzofusionadas (Esquema B.27).<sup>73</sup> En este caso la reacción comienza con la cicloadición de la azida con el triple enlace catalizada por Cu, generando un intermedio triazólico que mediante un reagrupamiento con extrusión de N<sub>2</sub> conduce a un nuevo intermedio cetenimina. Tras una ciclación electrocíclica  $6\pi$  y un nuevo reagrupamiento, en el cual se produce la apertura del anillo de ciclopropano, se genera el producto final.

<sup>71</sup> M. G. Rong, T. Z. Qin, X. R. Liu, H.F. Wang, W. Zi, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6289–6293.

<sup>72</sup> J. Sheng, C. Fan, Y. Ding, X. Fan, J. Wu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4188–4191.

<sup>73</sup> S. Li, Y. Luo, J. Wu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3190–3193.



Esquema B.27

La diferente selectividad observada en las diversas reacciones de cicloisomerización y ciclación nucleofílica descritas pone de manifiesto la importancia que tienen, no sólo el metal empleado, sino también sus ligandos, el modelo de sustitución del *o*-(alquínil)estireno, y las condiciones de reacción del proceso. En este punto cabe destacar que existen otros ejemplos de *o*-(alquínil)estirenos en los que el doble enlace forma parte de un heterociclo<sup>74</sup> o de un anillo aromático. En este último caso, la cicloisomerización de *o*-(alquínil)bifenilos catalizada por diversos complejos metálicos conduce a la síntesis de fenantrenos.<sup>75</sup> Debido a que estructuralmente estos sustratos están menos relacionados con los empleados en el trabajo desarrollado en esta Memoria, hemos decidido no profundizar en su estudio.

### B.1.3. Reacciones catalizadas por complejos de oro(I)

En este apartado se lleva a cabo una revisión de las reacciones de *o*-(alquínil)estirenos en las que el catalizador empleado es un complejo de oro. A lo largo de este apartado se van a describir tanto las cicloisomerizaciones como las ciclaciones nucleofílicas desarrolladas hasta el momento para estos sustratos bajo catálisis con oro(I).

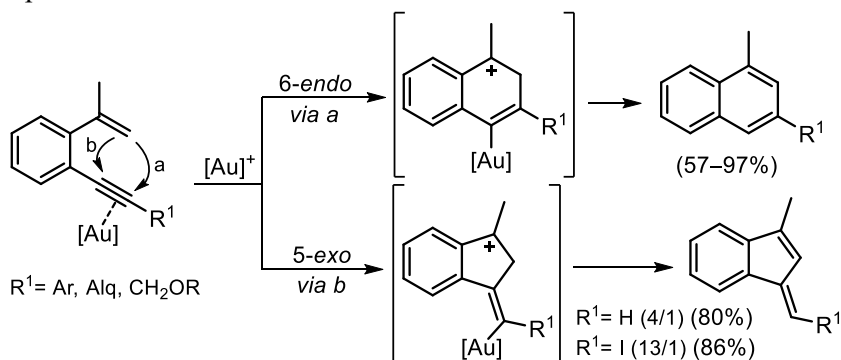
La cicloisomerización de *o*-(alquínil)estirenos que presentan la olefina  $\alpha$ -metilsustituida ha sido descrita por Shibata y col. empleando un complejo catalítico formado por  $\text{Ph}_3\text{PAuCl/AgOTf}$  (Esquema B.28).<sup>76</sup> En esta reacción, en general, se obtienen selectivamente derivados bencénicos procedentes de una ciclación 6-*endo*, aunque se observa la formación de cantidades minoritarias del

<sup>74</sup> K. Maeyama, N. Iwasawa, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1344–1346.

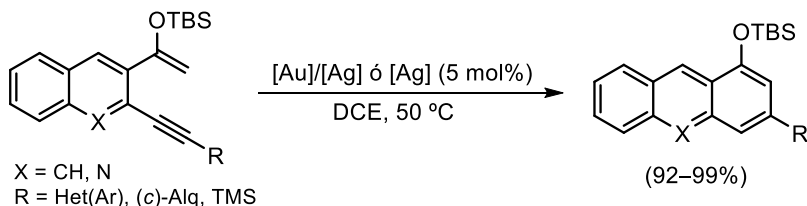
<sup>75</sup> (a) J. Carreras, M. Patil, W. Thiel, M. Alcarazo, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16753–16758; (b) J. Carreras, G. Gopakumar, L. Gu, A. Gimeno, P. Linowski, J. Petuskova, W. Thiel, M. Alcarazo, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18815–18823.

<sup>76</sup> T. Shibata, Y. Ueno, K. Kanda, *Synlett* **2006**, 411–414.

benzofulveno derivado de una ciclación 5-*exo*. En el caso de que el sustrato presente un acetileno terminal o un yodoalquino el producto mayoritario es el correspondiente benzofulveno.

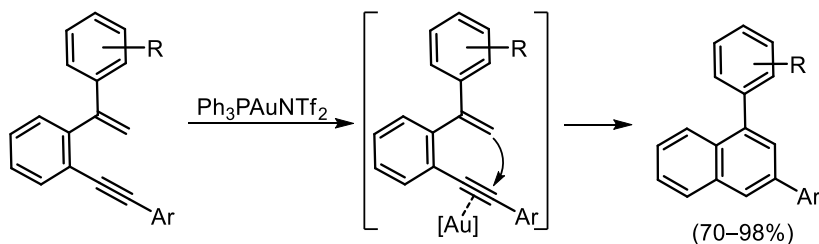


Belmont y col. han descrito el empleo del catalizador catiónico de Au(I), obtenido *in situ* por mezcla de  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  y  $\text{AgSbF}_6$ , para llevar a cabo la cicloaromatización de *o*-(alquino)estirenos en los que la olefina forme parte de un silil enol éter, para la formación de acridinas (Esquema B.29).<sup>77</sup> Cabe destacar que la presencia del silil enol éter también permite llevar a cabo la reacción en presencia únicamente de la sal de plata.



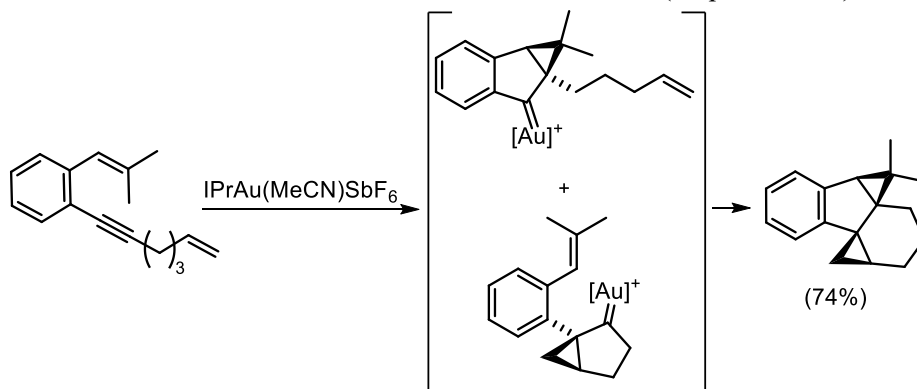
En cuanto a la cicloisomerización de *o*-(alquino)estirenos con un sustituyente aromático en la posición  $\alpha$  del doble enlace, se ha podido determinar que el empleo de  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  conduce a naftalenos a través de una ciclación 6-*endo* (Esquema B.30), mientras que el uso de Pd(II) conduce a benzofulvenos procedentes de una ciclación 5-*exo*, aunque mediante un mecanismo de activación C-H en lugar de activación electrofílica del alquino (ver Esquema B.12).<sup>58</sup>

<sup>77</sup> T. Godet, P. Belmont, *Synlett* **2008**, 2513–2517.



Esquema B.30

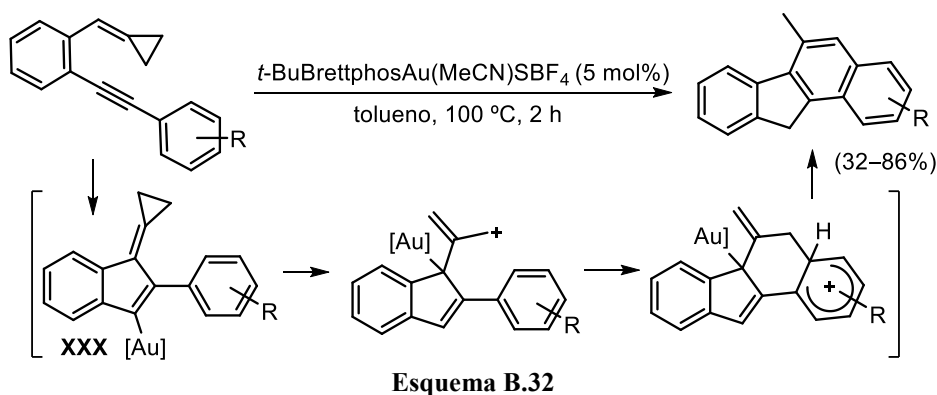
Sustratos que presentan además una cadena alquímica con olefina terminal como sustituyente del triple enlace dan lugar a biciclo[3.1.0]hexenos en presencia de un complejo de oro con un ligando  $N$ -heterocíclico. En estas reacciones se captura el ciclopropil carbeno de oro que se forma como intermedio de reacción, lo cual justifica su mayor contribución frente a la forma carbocatiónica abierta a la estructura real del intermedio (Esquema B.31).<sup>17</sup>



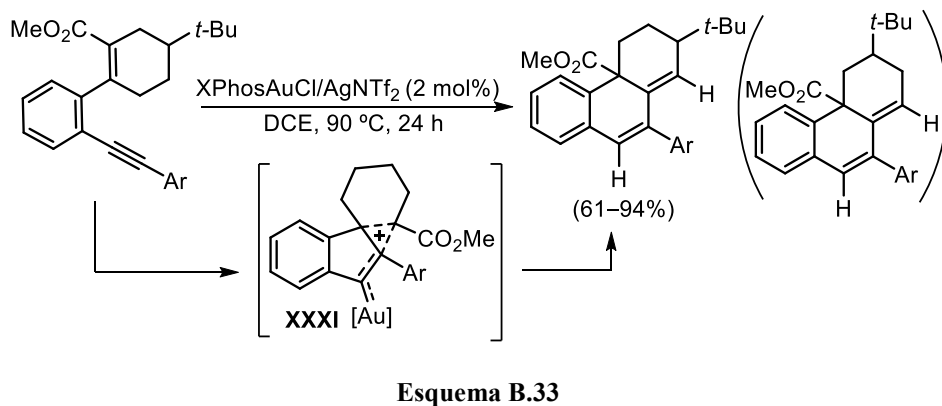
Esquema B.31

Shi y col. han descrito la ciclación de sustratos que poseen un alquidenciclopropano en su estructura. Estos compuestos en presencia de complejos catalíticos de oro(I) experimentan una ciclación  $5$ -endo que genera el intermedio **XXX** el cual, tras apertura del ciclo de tres eslabones, da lugar a un carbocatión alílico. A continuación, una ciclación tipo Friedel-Crafts, seguida de un proceso de aromatización y protodesmetalación, proporciona benzo[ $a$ ]fluorenos (Esquema B.32).<sup>78</sup>

<sup>78</sup> W. Fang, Y. Wei, M. Shi, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 11666–11669.



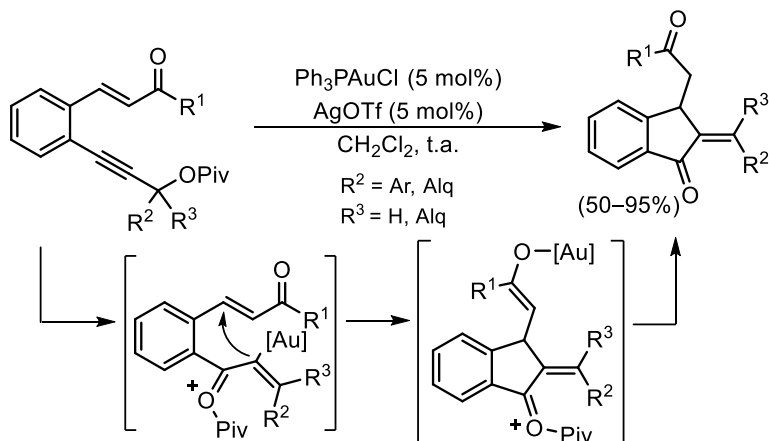
Recientemente se ha descrito la preparación de 1,2-dihidronaftalenos a partir de *o*-(alquínil)estirenos en los cuales el doble enlace forma parte de un ciclo de 6 miembros a la par que es un sustrato Michael. Mecánicamente, estos resultados se explican por la formación del intermedio **XXXI** que desencadena, en la mayoría de los casos, una migración [1,2] de carboxilato frente a la migración menos favorable [1,2] de arilo, que da lugar a los dihidronaftalenos finales (Esquema B.33).<sup>79</sup>



Por otra parte, también se ha descrito la preparación de diferentes compuestos policíclicos a partir de *o*-(alquínil)estirenos con grupos funcionales tanto en el triple como en el doble enlace. Algunos ejemplos de ello se recogen a continuación. Liang y col. han desarrollado una metodología que permite el acceso a 1*H*-inden-1-onas empleando como sustratos de partida *o*-(alquínil)estirenos con un sustituyente carbonilo en el doble enlace y un grupo pivaloato en posición propargílica. En este caso, la reacción se inicia con una

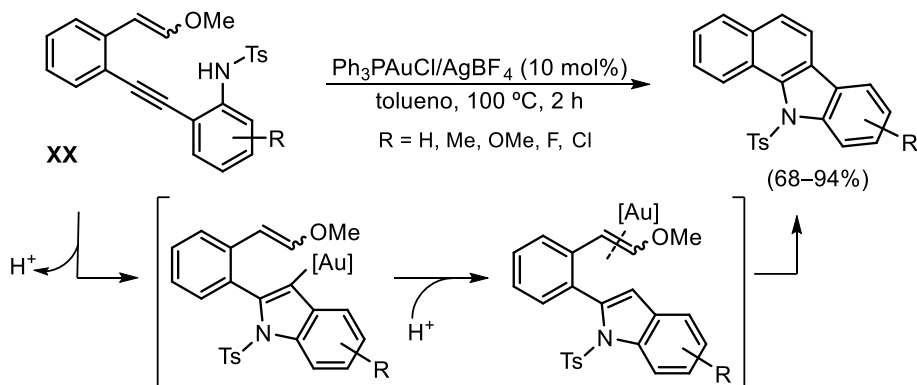
<sup>79</sup> M. Chen, N. Su, T. Deng, D. J. Wink, Y. Zhao, T. G. Driver, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1555–1558.

migración [1,3] del grupo éster, continuando con una ciclación por adición tipo Michael intramolecular (Esquema B.34).<sup>80</sup>



Esquema B.34

Partiendo de los *o*-(alquínil)estirenos que presentan un grupo 2-sulfonilamidoarilo como sustituyente del alquino, se pueden sintetizar benzo[*a*]carbazoles. Este proceso implica dos ciclaciones consecutivas que se inician con un primer ataque de la sulfonamida al triple enlace activado por el complejo de oro(I) dando lugar a un intermedio indólico. Posteriormente, tiene lugar una coordinación del oro al enol éter lo que favorece la segunda ciclación que, tras el proceso de protodesmetalación, da lugar a benzo[*a*]carbazoles (Esquema B.35).<sup>81</sup>



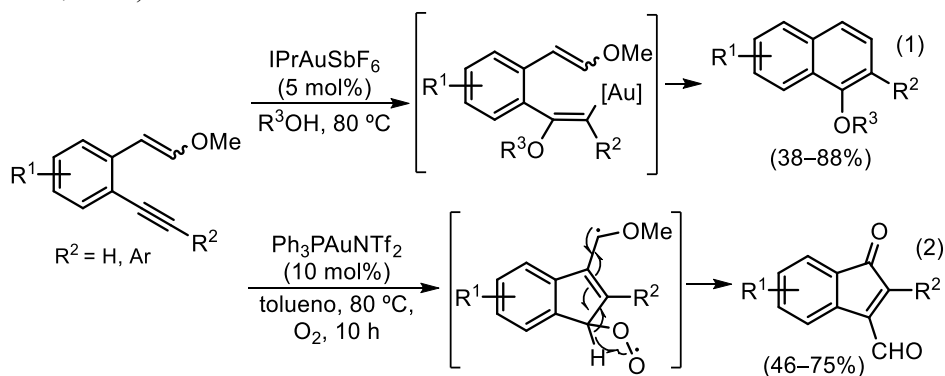
Esquema B.35

<sup>80</sup> L.-J. Wang, H.-T. Zhu, A.-Q. Wang, Y.-F. Qiu, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 204–212.

<sup>81</sup> X. Peng, L. Zhu, Y. Hou, Y. Pang, Y. Li, J. Fu, L. Yang, B. Lin, Y. Liu, M. Cheng, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3402–3405.

Una vez realizada la revisión de las reacciones de cicloisomerización de *o*-(alquínil)estirenos catalizadas por complejos de oro(I), nos centramos a partir de ahora en las reacciones de ciclación en las que también participan diferentes aditivos, principalmente alcoholes y *N*-óxidos, que se incorporan al medio de reacción y que permiten la síntesis de nuevos compuestos funcionalizados.

Durante los últimos años se han desarrollado reacciones de ciclación nucleofílica en presencia de alcoholes y otros *O*-nucleófilos. Así, la reacción de *o*-(alquínil)estirenos cuyo doble enlace forma parte de un enol éter, en presencia de IPrAuSbF<sub>6</sub> como catalizador y un alcohol como disolvente, conduce a la formación de alcoxinaftalenos mediante un proceso que se inicia con la alcoxilación del triple enlace, seguido de cicloaromatización (Esquema B.36, Ec.1).<sup>82</sup> Sin embargo, una reciente investigación sobre estos mismos sustratos en presencia de O<sub>2</sub> en vez de un alcohol, permite la preparación de indenonas a través de una ciclación 5-*endo* seguida de una oxidación radicalaria (Esquema B.36, Ec. 2).<sup>83</sup>



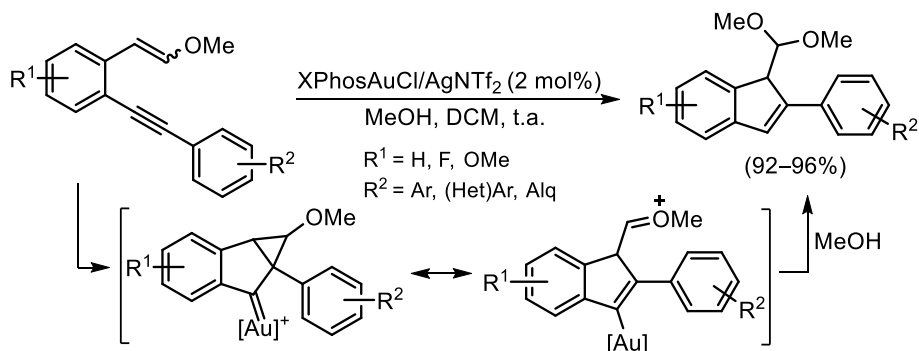
Esquema B.36

Estos mismos sustratos, pero con un resto aromático en el triple enlace, en presencia del complejo catiónico XPhosAuCl/AgNTf<sub>2</sub> conducen a la síntesis de indenos funcionalizados con acetales utilizando metanol como nucleófilo. La reacción transcurre mediante una ciclación 5-*endo* generando un intermedio en el que el metanol ataca a la posición más electrófila dando lugar a los 2-*aril-1H*-indenil acetales con muy buenos rendimientos (Esquema B.37).<sup>84</sup>

<sup>82</sup> Y. Liu, J. Guo, Y. Liu, X. Wang, Y. Wang, X. Jia, G. Wei, L. Chen, J. Xiao, M. Cheng, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6243–6245.

<sup>83</sup> J. Guo, X. Peng, X. Wang, F. Xie, X. Zhang, G. Liang, Z. Sun, Y. Liu, M. Cheng, Y. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 9147–9151.

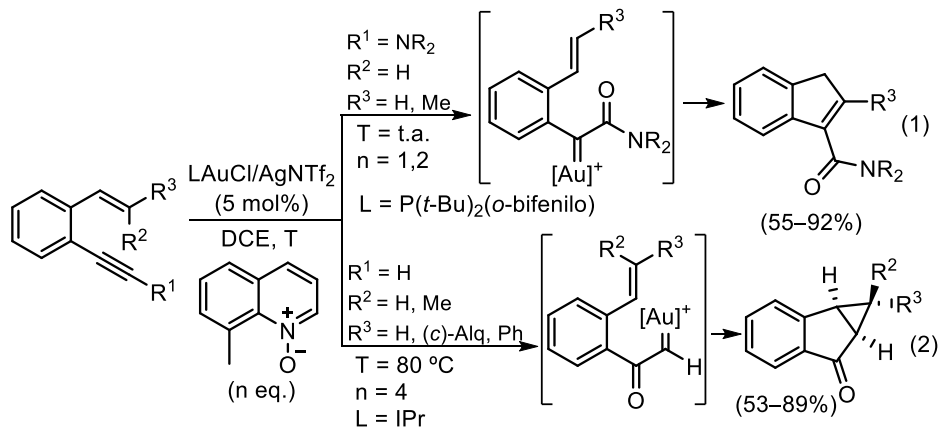
<sup>84</sup> J. Wang, K. Huang, L. Liu, W. Chang, J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2659–2663.



Esquema B.37

Dentro del amplio campo de la catálisis con complejos de oro, en los últimos años han surgido numerosas aplicaciones basadas en la generación *in situ* de intermedios  $\alpha$ -oxocarbene de oro por adición de un oxidante a alquinos en presencia de cantidades catalíticas de un complejo de oro.

El primer ejemplo que utiliza esta estrategia, empleando *o*-(alquínil)estirenos como sustratos de partida, es el descrito por Liu y col. en 2011.<sup>85</sup> En función de la estructura del *o*-(alquínil)estireno se observan diferentes caminos de reacción. Así, sustratos con un grupo inamida como alquino y un doble enlace  $\beta$ -monosustituido, en presencia del *N*-óxido de 8-metilquinolina como oxidante, dan lugar a 3-carbamoíl-1*H*-indenos por ataque de la olefina al carbene de oro, inicialmente formado por oxidación regioselectiva de la posición del triple enlace unida al átomo de nitrógeno, seguida de una inserción C–H y posterior isomerización (Esquema B.38, Ec. 1).



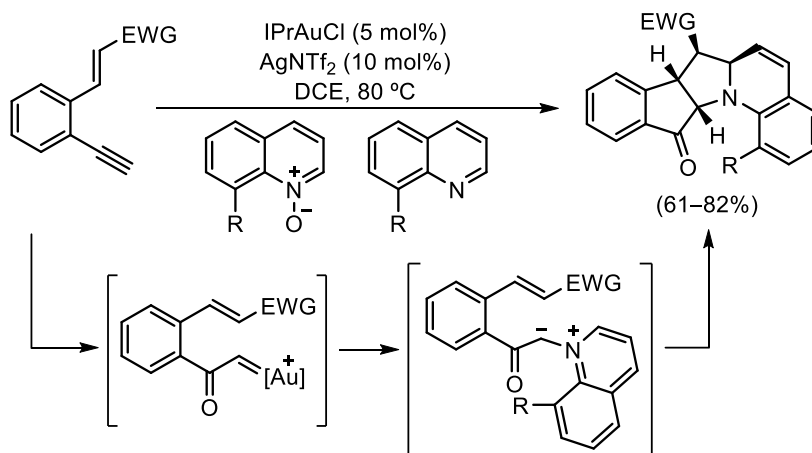
Esquema B.38

<sup>85</sup> D. Vasu, H.-H. Hung, S. Bhunia, S. A. Gawade, A. Das, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6911–6914.



En cambio, *o*-(alquini)estirenos con un triple enlace terminal y una olefina  $\beta$ -monosustituida o  $\beta,\beta$ -disustituida, bajo condiciones similares, conducen a indanonas fusionadas a un anillo de ciclopropano mediante un proceso que se inicia con la oxidación de la posición del triple enlace contigua al anillo aromático y termina con una ciclopropanación intramolecular de la olefina (Esquema B.38, Ec. 2).

Haciendo uso de este mismo mecanismo de activación, *o*-(alquini)estirenos con un acetileno terminal y un sustituyente electrón atractor sobre la olefina reaccionan con 8-alquilquinolinas, en presencia de *N*-óxido de 8-alquilquinolina como oxidante y cantidades catalíticas de un complejo de Au(I), para generar compuestos tetracíclicos de manera totalmente diastereoselectiva (Esquema B.39).<sup>86</sup> En este caso la 8-alquilquinolina actúa como nucleófilo atacando al  $\alpha$ -oxo carbeno de oro inicialmente formado y generando un iluro de carbonilpiridinio, el cual experimenta una cicloadición intramolecular [3+2] con la olefina.

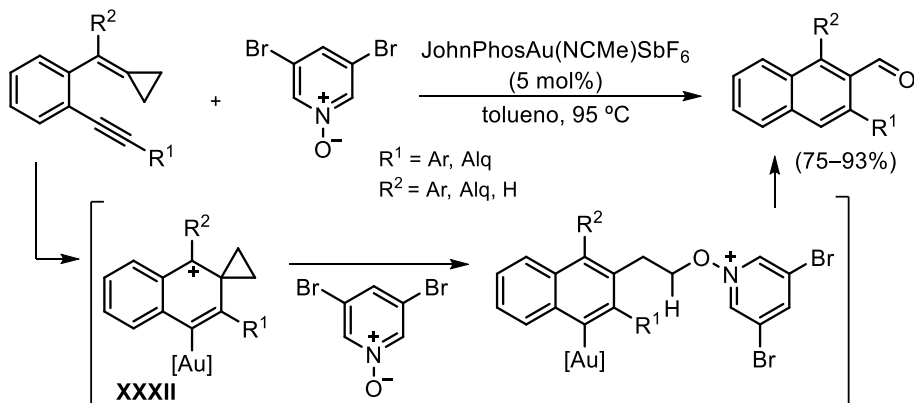


Esquema B.39

Partiendo de *o*-(alquini)estirenos que contienen como resto olefínico un grupo alquilidenciclopropano tiene lugar la formación de naftilacetaldehídos a través de una ciclación 6-*endo* seguida de un proceso de oxidación en presencia del *N*-óxido de 3,5-dibromopiridina. La capacidad que posee el anillo de ciclopropano para estabilizar el carbocatión **XXXII** favorece el posterior ataque del *N*-óxido provocando la apertura del anillo. Tras la eliminación de un protón,

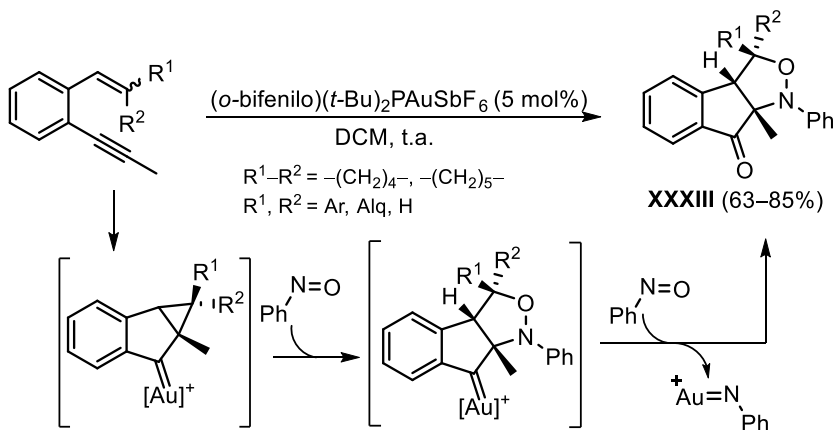
<sup>86</sup> D. B. Huple, S. Ghorpade, R.-S. Liu, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12965–12969.

que libera la 3,5-dibromopiridina, y una protodesmetalación, se obtienen los productos finales (Esquema B.40).<sup>87</sup>



Esquema B.40

Por otro lado, cuando Liu y col. emplean un nitrosobenceno como agente oxidante se obtienen los derivados tricíclicos **XXXIII** ya que el nitrosobenceno también se incorpora a la estructura del producto final (Esquema B.41).<sup>88</sup> Este proceso se diferencia mecanísticamente de los anteriores ya que debido a la menor capacidad oxidante del nitrosobenceno, la reacción se inicia con la cicloisomerización del enino dando lugar a un intermedio ciclopropil carbeno. Éste experimenta una cicloadición con una molécula de nitrosobenceno y, finalmente, se produce la oxidación del complejo carbeno de oro.

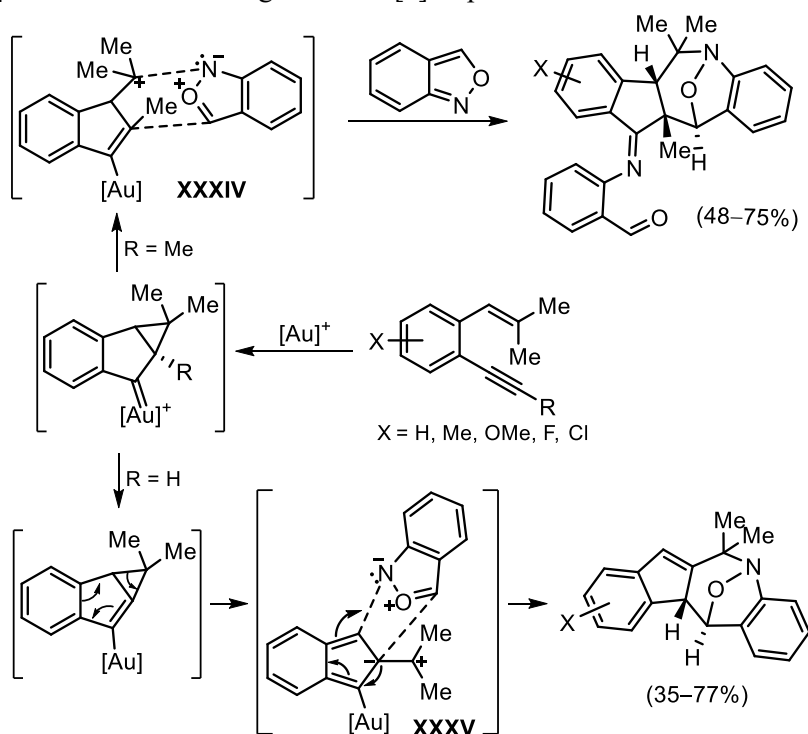


Esquema B.41

<sup>87</sup> L.-Z. Yu, Y. Wei, M. Shi, *ACS. Catal.* **2017**, 7, 4242–4247.

<sup>88</sup> C.-H. Chen, Y.-C. Tsai, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4599–4603.

Más recientemente, estos autores han descrito la reacción de nitroxianulación [4+3] entre *o*-(alquín)estirenos y antranilos, la cual permite acceder a derivados de tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepinas de forma quimioselectiva (Esquema B.42).<sup>89</sup> Así, sustratos que presenten un alquino terminal conducen a derivados de benzo[*b*]azepinas a través de un nuevo reagrupamiento mientras que alquinos internos no experimentan este reagrupamiento. En cuanto al mecanismo, se propone que el carbocatión de oro formado por ataque de la olefina al triple enlace activado puede evolucionar a través de una ciclación *exo*-[4+3] en presencia del antranilo generando el intermedio **XXXIV** cuando el alquino no es terminal. En este caso, el intermedio captura posteriormente una segunda molécula de antranilo dando lugar al producto. Por otro lado, cuando el triple enlace es terminal, tras la formación del ciclopropil carbeno de oro, ese protón es suficientemente ácido lo que permite su desprotonación por parte del antranilo dando lugar a un reagrupamiento metilenciclopropano-trimetilenmetano el cual genera un intermedio de tipo iso-benzofulveno **XXXV**. Finalmente, una ciclación *exo*-[3+4] con el antranilo da lugar a benzo[*b*]azepinas.

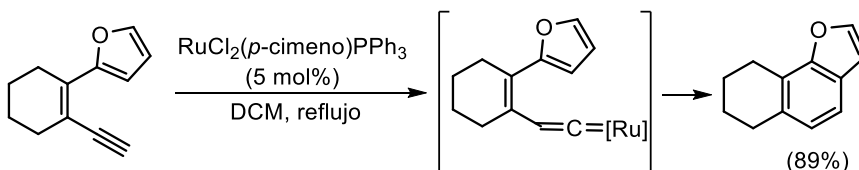


<sup>89</sup> R.-R. Singh, M. Skaria, L.-Y. Chen, M.-J. Cheng, R.-S. Liu, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 1202–1206.

## B.2. OTROS 1,3-DIEN-5-INOS

En este apartado se lleva a cabo una revisión sobre algunas reacciones de ciclación catalizadas por complejos metálicos sobre 1,3-dien-5-inos en los que, a diferencia de los *o*-(alquinil)estirenos descritos anteriormente, el doble enlace central no se encuentra formando parte de un anillo aromático. En el capítulo 2 de la Discusión de Resultados de esta Memoria se va a describir el trabajo realizado sobre este tipo de sustratos.

La primera reacción llevada a cabo sobre 1,3-dien-5-inos catalizada por un complejo de un metal de transición fue descrita por Merlic y col. en 1996 empleando un complejo de Ru. A partir de sustratos con alquinos terminales, en los que la olefina forma parte de un sistema heterocíclico, es posible la síntesis de distintos compuestos aromáticos mediante una ciclación electrocíclica  $6\pi$  que implica la formación de un intermedio vinilideno (Esquema B.43).<sup>90</sup> Sin embargo, cuando la posición terminal del doble enlace presentaba grupos dadores de carga como metoxilo o grupos aceptores tal como un éster, la reacción no tenía lugar o se producía con muy bajos rendimientos.

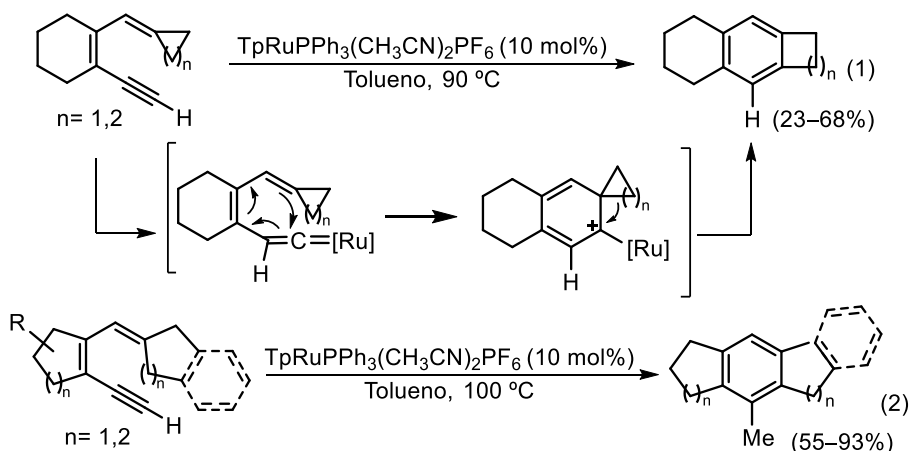


Esquema B.43

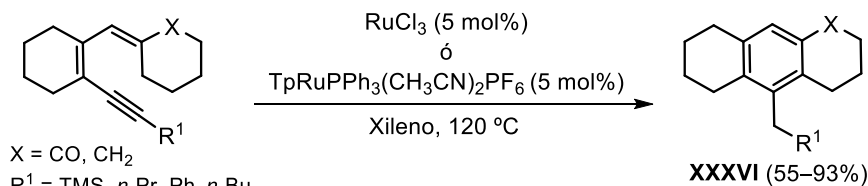
Posteriormente Liu y col., empleando también catalizadores de Ru, han descrito la cicloisomerización de estos sustratos con un alquino terminal y en los que la olefina externa presenta ciclopropilo o ciclobutilo como sustituyentes. En este caso, tiene lugar la formación del intermedio vinilideno de Ru, seguido de una migración [1,2] de alquilo (Esquema B.44, Ec. 1). En cambio, utilizando sustratos en los que la olefina terminal posee sustituyentes cicloalquílicos mayores de 4 miembros, bajo las mismas condiciones, además de la migración [1,2] de alquilo se produce una migración formal [1,3] del grupo metileno (Esquema B.44, Ec. 2).<sup>91</sup> Cabe señalar que ahora el nuevo enlace formado implica un carbono que no forma parte del sistema dienínico, mientras que el carbono más externo del triple enlace queda excluido del anillo aromático formado.

<sup>90</sup> C. A. Merlic, M. E. Pauly, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11319–11320.

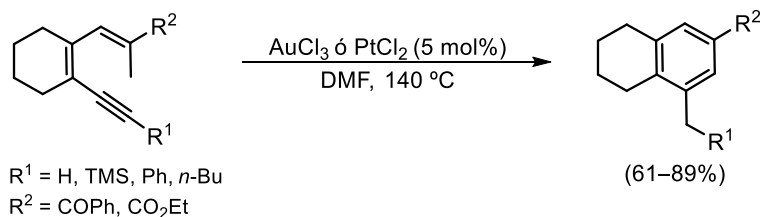
<sup>91</sup> J-J. Lian, A. Odedra, C-J. Wu, R-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4186–4187.



Esta reactividad también ha sido extendida a sustratos con alquinos internos (Esquema B.45). Los mejores resultados se obtuvieron con grupos carbonilo sobre el alqueno y TMS en el alquino los cuales dieron lugar a los productos **XXXVI**.<sup>92</sup>

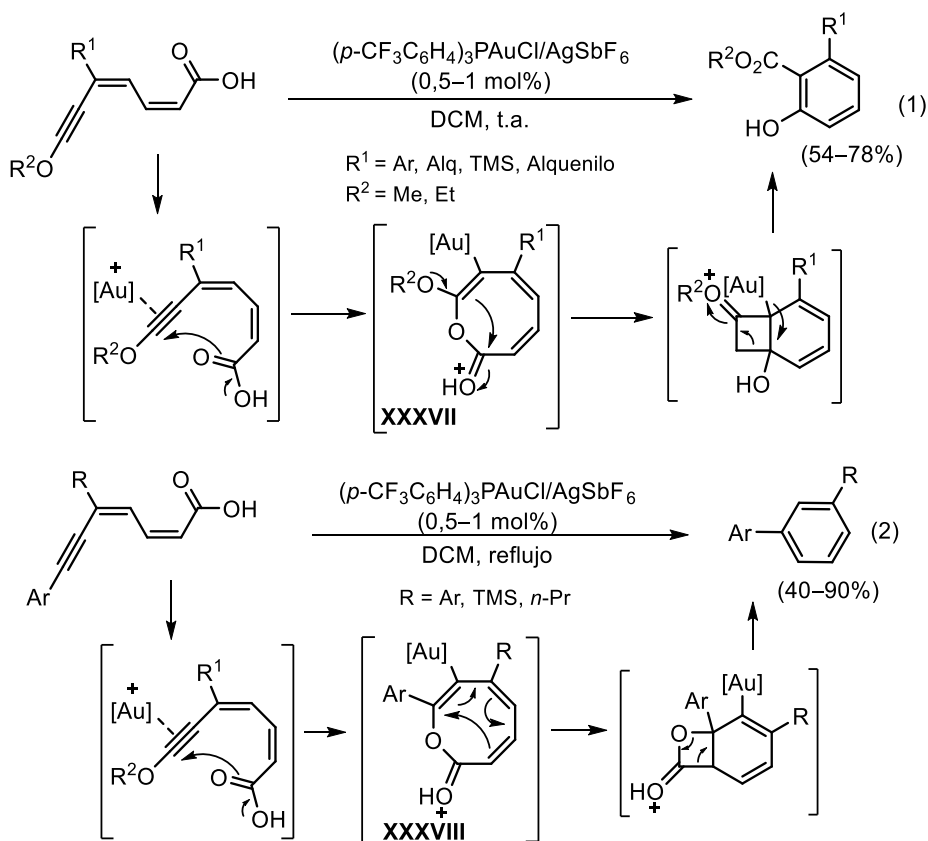


Con sustratos similares que poseen alquinos internos y en los que la olefina no posea grupos cíclicos, empleando en este caso catalizadores de Pt y de Au, se generan también derivados policíclicos (Esquema B.46).<sup>92</sup> Análogamente a los anteriores mecanismos, tras la formación del intermedio vinilideno, tiene lugar una migración [1,7] de hidruro.



<sup>92</sup> J.-J. Lian, C.-C. Lin, H.-K. Chang, P.-C. Chen, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9661–9667.

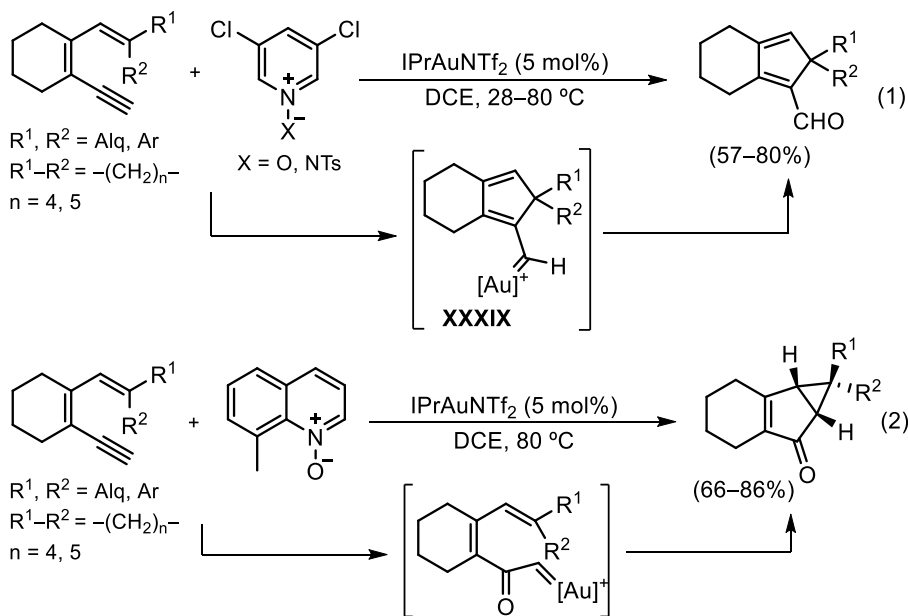
En los últimos años también se han desarrollado nuevas reacciones catalizadas por complejos de Au(I) con este tipo de 1,3-dien-5-inos. Ejemplo de ello son los trabajos de Aguilar y col. que han descrito la síntesis de derivados del ácido salicílico, catalizada por complejos de Au(I), a partir de 1,3-dien-5-inos que poseen un grupo ácido en la olefina externa y un sustituyente alcoxilado en el triple enlace. La reacción se inicia por ataque del grupo carboxílico al carbono más electrofílico del triple enlace activado generando el intermedio **XXXVII**, el cual evoluciona hacia un intermedio bicíclico. Su apertura y rearomatización daría lugar al producto final (Esquema B.47, Ec. 1). Sin embargo, la presencia de un grupo aromático en lugar de un alcoxilo provoca que, en el intermedio **XXXVIII**, se produzca una ciclación electrocíclica y posterior aromatización para formar un terfenilo (Esquema B.47, Ec.2).<sup>93</sup>



Esquema B.47

<sup>93</sup> P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, E. Aguilar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5534–5537.

Por otro lado, Liu y col. han descrito una reacción catalizada por complejos de oro(I) seguida de una oxidación quimioselectiva empleando diferentes agentes oxidantes. En el caso de utilizar el *N*-óxido de 3,5-dicloropiridina, el sustrato de partida experimenta una ciclación 5-*exo* seguida de una oxidación del intermedio **XXXIX** lo que da lugar a la formación selectiva de ciclopentadienilaldehídos (Esquema B.48, Ec. 1),<sup>94</sup> mientras que el empleo de *N*-óxido de 8-metilquinolina conduce a una reacción de ciclopropanación oxidante implicando un  $\alpha$ -oxocarbeno de oro como intermedio (Esquema B.48, Ec. 2).<sup>85</sup>



Esquema B.48

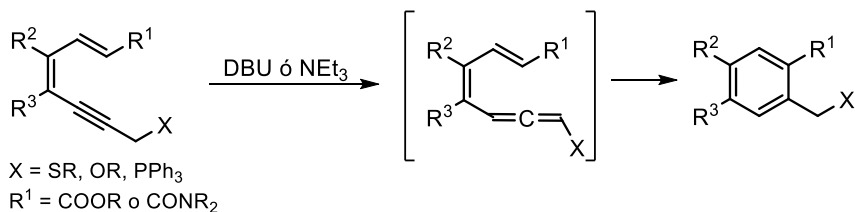
Aunque también ha sido posible la cicloaromatización de sustratos en los que el doble enlace externo del dienino forma parte de un sistema aromático,<sup>95</sup> al tratarse de estructuras menos relacionadas con los sustratos implicados en este trabajo se ha omitido su revisión.

Por otro lado, los 1,3-dien-5-inos también pueden experimentar procesos de cicloaromatización no catalizados por un metal. Así, para finalizar este apartado, se han considerado algunos ejemplos entre los que se destacan las reacciones de ciclación electrocíclica de 1,3-dien-5-inos que poseen grupos

<sup>94</sup> H.-H. Hung, Y.-C. Liao, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7970–7976.

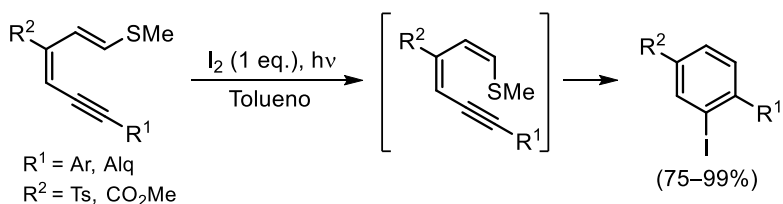
<sup>95</sup> (a) H.-C. Shen, J. M. Tang, H.-K. Chang, C.-W. Yang, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10113–10116; (b) D. Kang, J. Kim, S. Oh, P. H. Lee, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5636–5639.

aceptores de carga como sustituyentes del carbono externo de la olefina y sustituyentes dadores de carga en posición propargílica. Estos sustratos dan lugar a compuestos aromáticos cuando se hacen reaccionar en presencia de una base implicando la intermediación de un aleno (Esquema B.49).<sup>96</sup>



Esquema B.49

Asimismo, dieninos con un sustituyente metiltio sobre la olefina terminal reaccionan en presencia de  $\text{I}_2$  generando derivados de yodobenceno. La radiación UV aplicada en esta transformación produce la isomerización *cis-trans* del doble enlace terminal, acelerando el proceso (Esquema B.50).<sup>97</sup>



Esquema B.50

<sup>96</sup> G. Zhao, Q. Zhang, H. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 3492–3496.

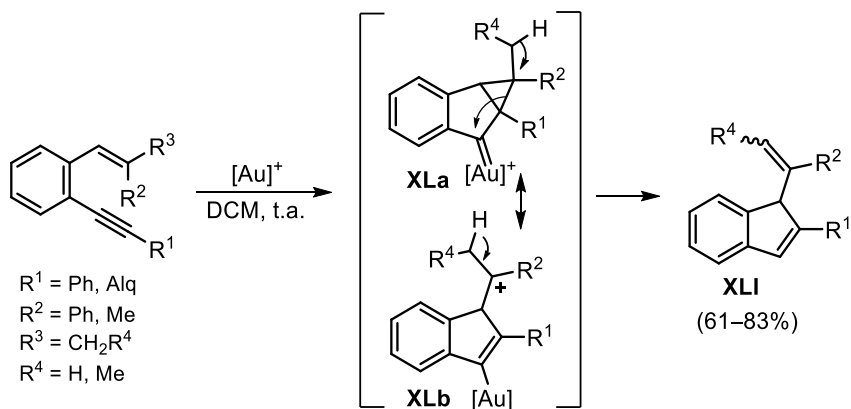
<sup>97</sup> S. Matsumoto, K. Takabase, K. Ogura, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1726–1731.



## C. RESULTADOS PREVIOS DEL GRUPO

Como se ha comentado en los apartados anteriores, han sido muchos los autores que, empleando cantidades catalíticas de complejos de Au(I), han sido capaces de sintetizar moléculas orgánicas complejas a partir de sustratos sencillos. En este campo, una de las líneas de investigación de nuestro grupo durante en los últimos años ha estado dirigida al estudio de la reactividad de *o*-(alquinil)estirenos y 1,3-dien-5-inos en presencia de complejos de Au(I), prestando especial atención a la influencia del patrón de sustitución del sustrato de partida sobre el transcurso de la reacción.

Así, en 2010, nuestro grupo describe por primera vez la reacción de cicloisomerización *5-endo*, catalizada por complejos de oro, de *o*-(alquinil)estirenos que presentan un alquino interno y una olefina  $\beta,\beta$ -disustituida. Este primer estudio permite la síntesis de indenos a partir de un sustrato de partida que posee dos grupos alquilo en la posición  $\beta$  del doble enlace (Esquema C.1).<sup>98</sup> Este trabajo seminal constituye, además, el primer ejemplo de una ciclación *5-endo* en *o*-(alquinil)estirenos, ya que hasta ese momento todas las ciclaciones descritas para estos sustratos implicaban cierres *6-endo*, como hemos comentado en el apartado anterior.



Esquema C.1

En primer lugar, el complejo catiónico de oro(I) se coordinaría al triple enlace del *o*-(alquinil)estireno dando lugar a un compuesto activado propenso al ataque intramolecular de la olefina que genera, mediante una ciclación *5-endo*,

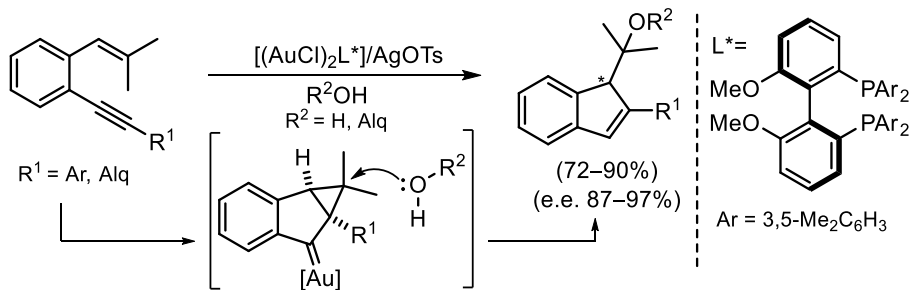
<sup>98</sup> A. Martínez, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, F. Rodríguez, R. Sanz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4633–4637.

un intermedio de reacción al que contribuirían tanto el ciclopropil carbeno de oro(I) **XLa** como el carbocatión homoalílico **XLb**. Este intermedio evolucionaría por eliminación de un protón y posterior apertura del anillo de ciclopropano en el caso de **XLa** o por pérdida directa de un protón en **XLb**, dando lugar tras protodesmetalación a los indenos **XLI** (Esquema C.1).

Las reacciones transcurren con buenos rendimientos para sustratos que presentan tanto grupos aromáticos como alquílicos en el triple enlace. Esta metodología permite sintetizar indenos **XLI** partiendo de productos con diferentes sustituyentes aromáticos y alquílicos en las posiciones  $\beta$  de la olefina.

Esta reacción fue posteriormente estudiada computacionalmente por Fang y Yang utilizando cálculos DFT, resultando ser el primer estudio teórico en el que se encuentra que el contraión del catalizador juega un papel fundamental en la determinación de la regioselectividad de la reacción.<sup>99</sup> Así, según estos autores, la regioselectividad está controlada por efectos electrónicos debido a la presencia del contraión  $\text{SbF}_6^-$ . La formación de indenos mediante una ciclación 5-*endo* transcurre a través de un estado de transición que presenta una energía de activación menor que la calculada para una ciclación 6-*endo* (favorable en ausencia de  $\text{SbF}_6^-$ ). Sin embargo, esta propuesta teórica está en contradicción con resultados obtenidos experimentalmente, ya que empleando otros contraiones no hemos observado, ningún caso, la formación de naftalenos. También según estos cálculos, la presencia de una fuente de protones (resto alquílico) en posición  $\beta$  de la olefina favorece la eliminación de un protón, ya que la deslocalización de la carga positiva es menor, favoreciendo la formación de los productos procedentes de la ciclación 5-*endo*.

Cabe señalar que este proceso también es compatible con la presencia de un nucleófilo externo, tal como diferentes alcoholes o agua, consiguiéndose la formación de los correspondientes indenos alcoxi o hidroxifuncionalizados (Esquema C.2).<sup>98</sup>

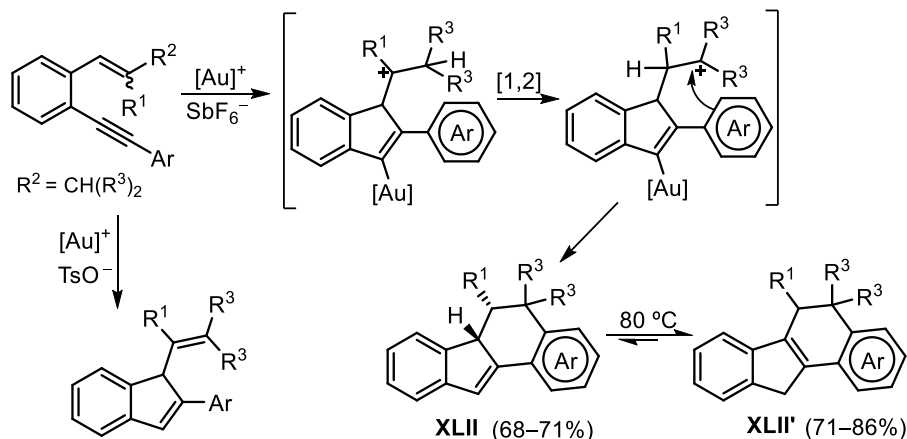


Esquema C.2

<sup>99</sup> R. Fang, L. Zhou, P. -C. Tu, L. Yang, *Catal. Sci. Technol.* **2018**, 8, 2441–2448.

Hay que destacar que ambas reacciones, la cicloisomerización y la alcoxiciclación, también pueden ser llevadas a cabo enantioselectivamente en presencia de un complejo catiónico de oro(I) que presenta un ligando quiral. De esta forma se pueden obtener indenos funcionalizados con buenos excesos enantioméricos (Esquema C.2).<sup>98</sup>

Posteriormente, se ha estudiado en nuestro grupo otro tipo de *o*-(alquinil)estirenos  $\beta,\beta$ -disustituídos que presentan un grupo alquílico secundario en la posición  $\beta$  de la olefina y un grupo aromático como sustituyente del triple enlace. Y así, partiendo de *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -alquil/aryl- $\beta$ -sec-alquil sustituidos, después del ataque inicial 5-*endo* de la olefina al triple enlace activado por el complejo metálico, se produciría una migración [1,2] de hidruro, generándose un nuevo intermedio catiónico que evolucionaría mediante una ciclación tipo Friedel-Crafts, dando lugar a los derivados de dihidrobenzo[*a*]fluorenos **XLII** (Esquema C.3).<sup>100</sup>



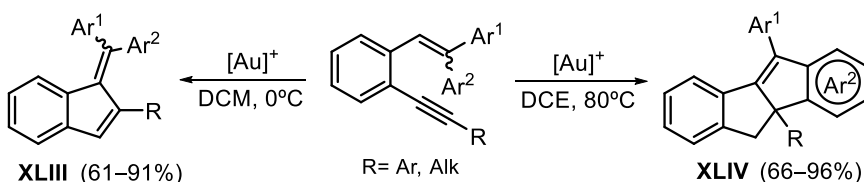
Estos productos fueron obtenidos con buenos rendimientos y con una variedad de sustituyentes tanto en las posiciones alquílicas de la olefina como en el grupo aromático del triple enlace. Cabe destacar que la temperatura influye en la formación de los benzofluorenos **XLII**, ya que al llevar a cabo las reacciones a 80 °C se produce una isomerización del doble enlace, obteniéndose como productos de reacción los dihidrobenzo[*a*]fluorenos **XLII'** (Esquema C.3).

<sup>100</sup> P. García García, M. A. Rashid, A. M. Sanjuán, M. A. Fernández-Rodríguez, R. Sanz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4778–4781.

Esta reacción también ha sido estudiada computacionalmente por el grupo de Yang.<sup>101</sup> Los autores defienden que la regioselectividad de la reacción está determinada por los efectos electrónicos del contranión y los sustituyentes de la olefina. Así, contraniones poco básicos como el  $\text{SbF}_6^-$  tienden a favorecer la deslocalización de la carga positiva teniendo lugar una migración [1,2] de hidruro, frente a la eliminación competitiva de protón, lo que da lugar a los dihidrobenzo[*a*]fluorenos obtenidos experimentalmente. Sin embargo, el empleo de contraiones más básicos como el  $\text{OTs}^-$ , favorecen la eliminación de un protón generándose indenos.

Más recientemente se ha estudiado en nuestro grupo la reactividad de los *o*-(alquini)estirenos que presentan dos sustituyentes aromáticos en la posición  $\beta$  de la olefina. Empleando estos sustratos no pueden producirse ninguna de las transformaciones descritas anteriormente para el resto de *o*-(alquini)estirenos, los cuales presentaban un modelo de sustitución  $\beta,\beta$ -dialquil,  $\beta$ -alquil- $\beta$ -aril ó  $\beta$ -*sec*-alquil- $\beta$ -alquil.

Estos *o*-(alquini)estirenos  $\beta,\beta$ -diarilsustituidos, dependiendo de la temperatura de reacción, pueden dar lugar a dos productos diferentes. A 0 °C se obtienen los benzofulvenos **XLIII**. Sin embargo, aumentando la temperatura, los productos resultantes son los dihidroindeno[2,1-*a*]indenos **XLIV**, derivados de una cicloadición formal [4+1] (Esquema C.4).<sup>102</sup> Ambos productos de reacción son obtenidos con buenos rendimientos y la reacción es, en general, compatible con numerosos grupos funcionales.



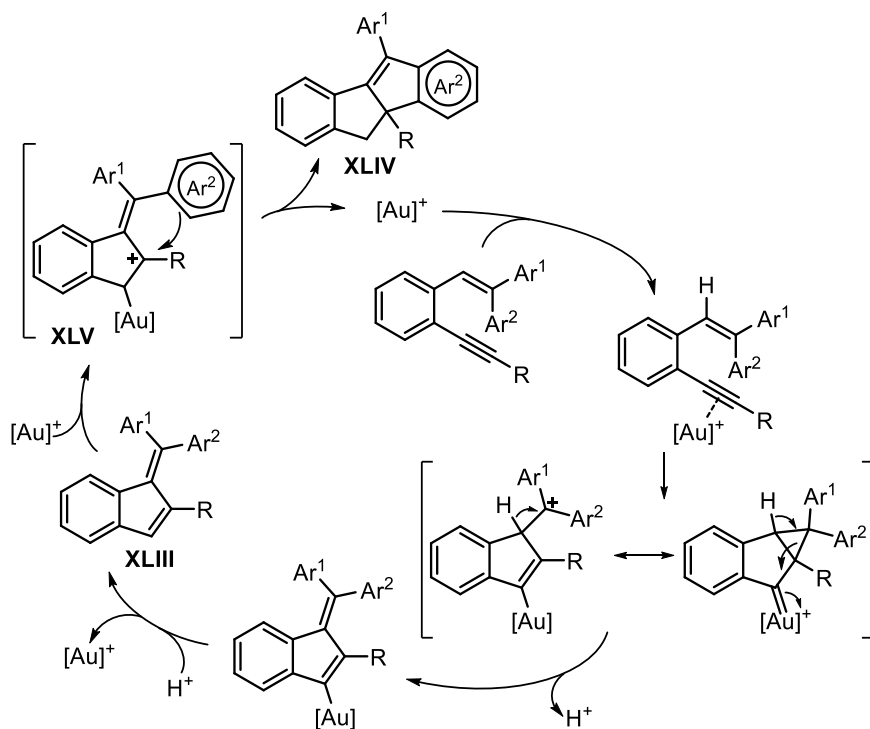
**Esquema C.4**

Para tratar de explicar esta reactividad se planteó la propuesta mecanística que aparece representada en el Esquema C.5. En ella puede observarse que para obtener el benzofulveno **XLIII**, el intermedio generado por el ataque intramolecular de la olefina al triple enlace activado evoluciona mediante una ciclación 5-*endo*, seguida de pérdida de un protón y posterior

<sup>101</sup> L. Zhou, Y. Zhang, R. Fang, L. Yang, *ACS Omega* **2018**, 3, 9339–9347.

<sup>102</sup> A. M. Sanjuán, C. Virumbrales, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, R. Sanz, *Org. Lett.* **2016**, 18, 1072–1075.

protodesmetalación. Sin embargo, al aumentar la temperatura, el sistema diénico del benzofulveno **XLIII** obtenido, podría ser activado por el catalizador de Au(I) presente en el medio de reacción, dando lugar a un nuevo intermedio **XLV** que evolucionaría mediante una ciclación Friedel-Crafts hacia la formación del dihidroindeno[2,1-*a*]indeno **XLIV**, regenerándose así el catalizador. Es interesante mencionar que cuando la riqueza electrónica de los sustituyentes aromáticos Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> es diferente, se obtiene mayoritariamente el isómero procedente del ataque del anillo aromático electrónicamente más rico. Cabe destacar que esta propuesta mecanística acaba de ser avalada computacionalmente por el grupo de Yang.<sup>103</sup>



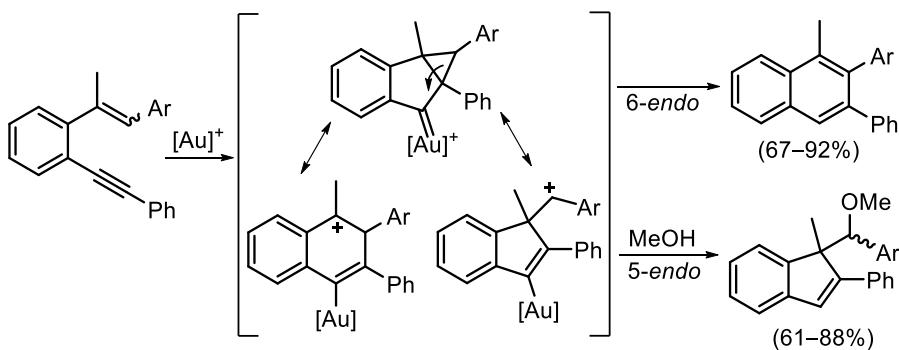
Esquema C.5

Finalmente, en nuestro grupo también se han estudiado los *o*-(alquinil)estirenos  $\alpha,\beta$ -sustituidos.<sup>104</sup> Y así, al tratar los *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -aril monosustituidos, que poseen además un grupo metilo en la posición  $\alpha$  del alqueno, en presencia de un catalizador de Au(I) y en ausencia de nucleófilos

<sup>103</sup> L. Zhou, L. Yang, Y. Zhang, A. Kirillov, R. Fang, B. Han, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2701–2712.

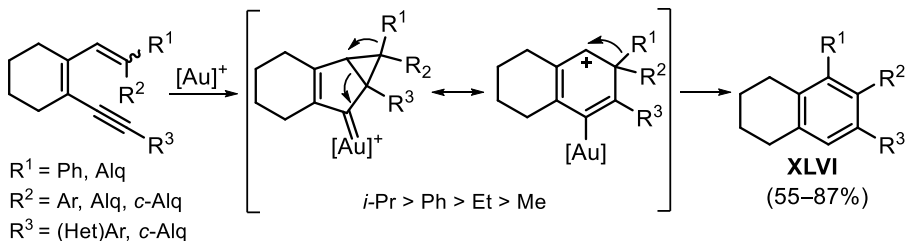
<sup>104</sup> A. M. Sanjuán, M. A. Rashid, P. García-García, A. Martínez-Cuezva, M. A. Fernández-Rodríguez, F. Rodríguez, R. Sanz, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3042–3052.

externos, tuvo lugar una ciclación formal 6-*endo* dando lugar a derivados de naftaleno. Sin embargo, la adición de metanol al medio de reacción tuvo un efecto muy significativo en la selectividad del proceso, conduciendo mayoritariamente a la formación de derivados indénicos procedentes de una ciclación 5-*endo* (Esquema C.6).



Esquema C.6

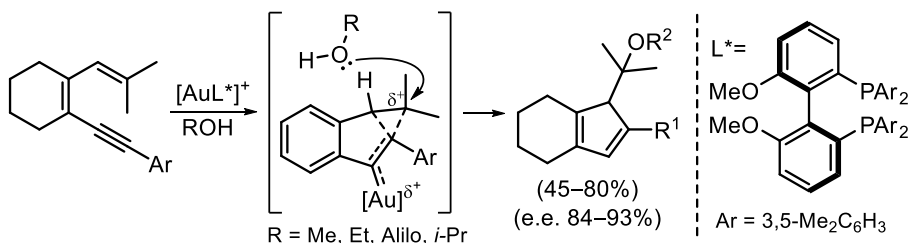
Teniendo en cuenta los resultados obtenidos para los *o*-(alquini)estirenos, también se han estudiado las reacciones de cicloisomerización y aloxiciclación en 1,3-hexadien-5-inos 1,1-disustituidos. En primer lugar, la cicloisomerización de estos sustratos conduce a derivados bencénicos de forma regioselectiva (Esquema C.7).<sup>105</sup> El camino de reacción de estos 1,3-hexadien-5-inos es diferente al observado en sus análogos *o*-(alquini)estirenos (ver Esquema C.1), implicando una ciclación formal *endo* inicial seguida de un reagrupamiento de Wagner-Meerwein que consiste en la migración [1,2] de uno de los grupos soportados en la posición terminal de la olefina de partida, para generar un carbocatión más estable. El orden de migración observado es:  $i-Pr > Ph > Et > Me$  y, tras la eliminación de un protón seguida de protodesmetalación, se obtienen los bencenos pentasustituidos **XLVI**.



Esquema C.7

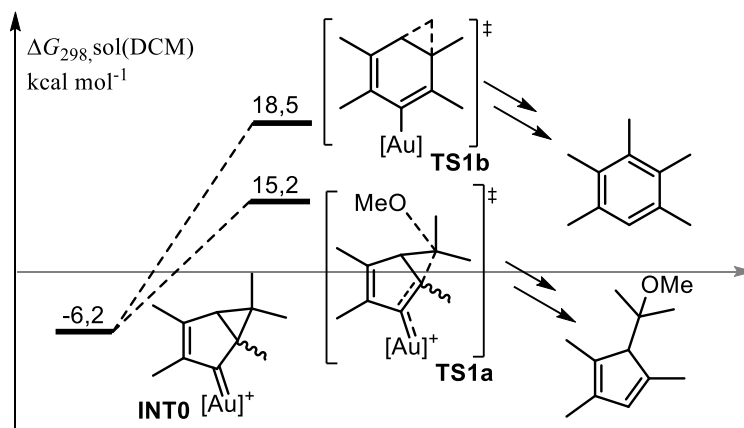
<sup>105</sup> P. García-García, A. Martínez, A. M. Sanjuán, M. A. Fernández-Rodríguez, R. Sanz. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4970-4973.

Además, la correspondiente reacción de alcoxiciclación se puede llevar a cabo de forma enantioselectiva, empleando para ello una bifosfina quirál tal como (*S*)-DM-MeO-BIPHEN como ligando. Así, partiendo de 1,3-dien-5-inos se obtuvieron ciclopentadienos 5-alcoximetil funcionalizados con buenos excesos enantioméricos (Esquema C.8).<sup>106</sup>



Esquema C.8

La cicloisomerización y metoxiciclación de estos sustratos también ha sido estudiada computacionalmente por el grupo de Silva-López y Nieto-Faza con el fin de establecer su diferente comportamiento en presencia y ausencia de un nucleófilo externo. Así, los resultados computacionales indican que en ambos casos tiene lugar una ciclación 5-*endo* que genera un intermedio ciclopropil carbeno (la forma carbocaciónica no ha sido encontrada). En presencia de metanol, el estado de transición **TS1a** calculado para su ataque al ciclopropil carbeno presenta una energía de activación de 15,2 kcal/mol. Esta energía es más baja que la calculada para el reagrupamiento de Wagner-Meerwein a través del estado de transición **TS1b** (18,5 kcal/mol) (Esquema C.9).<sup>107</sup>



Esquema C.9

<sup>106</sup> A. M. Sanjuán, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, R. Sanz, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1955–1962.

<sup>107</sup> M. Marín-Luna, I. Bolaño, C. S. López, O. N. Faza, *Comput. Theor. Chem.* **2019**, 1148, 33–37.





I. INTRODUCCIÓN

II. ANTECEDENTES GENERALES

## **III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

IV. CONCLUSIONES

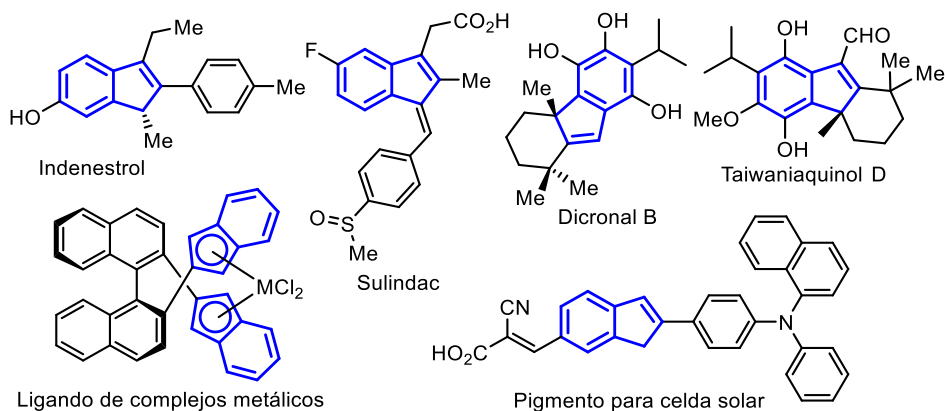
V. PARTE EXPERIMENTAL



## CAPÍTULO 1

### ***o*-(ALQUINIL)ESTIRENOS $\beta$ -MONOSUSTITUIDOS: REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN Y ALCOXICICLACIÓN CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Au(I)**

Los indenos son carbociclos que han suscitado un gran interés a lo largo de los años debido a que presentan una variedad de propiedades biológicas, farmacológicas y electrónicas muy interesantes. El núcleo estructural del indeno está presente en una gran diversidad de compuestos, entre los que destacan productos naturales tales como los representados en la Figura 1.1.<sup>108</sup> Se ha descrito que estos compuestos pueden mostrar actividad antitumoral, anti-hipercolesterolémica, antialérgica, anticonvulsante, así como herbicida, fungicida y antimicrobiana. Por otra parte, compuestos que presentan el anillo de indeno en su estructura se han utilizado como ligandos de complejos metálicos y como pigmentos orgánicos (Figura 1.1).<sup>109</sup> Además, debido a su elevada conjugación  $\pi$ , presentan unas propiedades electrónicas únicas y, por ello, se emplean en el desarrollo de numerosas aplicaciones en ciencia de materiales y nanotecnología.<sup>110</sup>



**Figura 1.1**

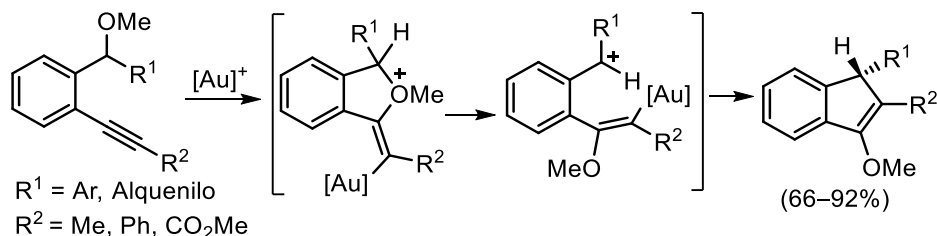
<sup>108</sup> (a) T. Chanda, M. S. Singh, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8895–8910; (b) R. Dhanorkar, V. K. Gupta, C. P. Gocher, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 909–915.

<sup>109</sup> (a) H. G. Alt, A. Koepl, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1205–1221; (b) M. Enders, R. W. Baker, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 937.

<sup>110</sup> (a) J.-i. Nishida, S. Tsukaguchi, Y. Yamashita, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8964–8970; (b) H. Seyler, W. Wong, D. Jones, J. David, A. B. Holmes, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3551–3556.

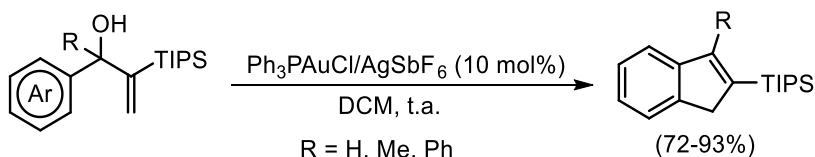
El interés por este tipo de compuestos justifica el hecho de que en los últimos años se hayan desarrollado una gran variedad de procedimientos para la síntesis de indenos.<sup>111</sup> Las metodologías clásicas incluyen diferentes tipos de reacciones de sustitución electrofílica intramolecular, ciclaciones inducidas por el ataque de un nucleófilo, así como procesos de expansión y contracción de anillos, aunque las más ampliamente descritas en los últimos años son las ciclaciones que implican el uso de catalizadores metálicos.<sup>112</sup>

En este punto, únicamente centramos la siguiente revisión de síntesis de indenos en aquellos procedimientos que conllevan el empleo de catalizadores de oro. Dubé y Toste han descrito la formación quimioselectiva de indenos a partir de bencil metil éteres mediante una carboalcoxilación catalizada por un complejo catiónico de oro y en presencia de tamices moleculares. El proceso se inicia con una activación del triple enlace seguida de una adición nucleofílica intramolecular del átomo de oxígeno. Se genera así un intermedio catiónico que evoluciona hacia la formación de 3-metoxiindenos (Esquema 1.1).<sup>113</sup>



Esquema 1.1

Por su parte, Usanov y Yamamoto han puesto a punto una síntesis de indenos sililfuncionalizados, mediante una ciclodeshidratación de alcoholes alílicos aril-sustituídos, en presencia también de un catalizador de oro(I) que favorece la ciclación Nazarov (Esquema 1.2).<sup>114</sup>



Esquema 1.2

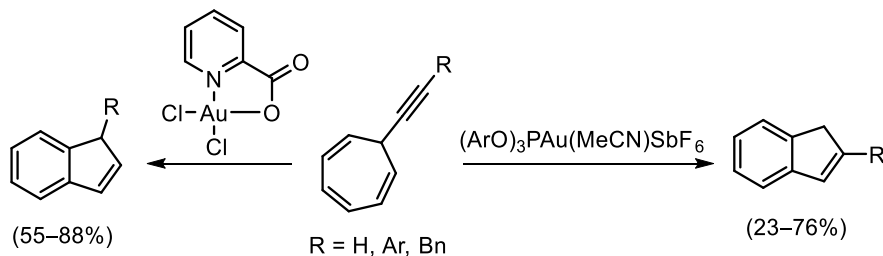
<sup>111</sup> (a) G. Qiu, J. Wu, *Synlett* **2014**, 25, 2703–2713; (b) B. Gabriele, R. Mancuso, L. Veltri, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 5056–5094; (c) R. Barroso, M. Paraja, M.-P. Cabal, C. Valdés, *Org. Lett.* **2017**, 19, 4086–4089.

<sup>112</sup> (a) P. Niharika, G. Satyanarayana, *ChemistrySelect* **2018**, 3, 289–293; (b) M.-H. Chen, J.-C. Hsieh, Y.-H. Lee, C.-H. Cheng, *ACS Catal.* **2018**, 8, 9364–9369; (c) H.-J. Tang, Y.-F. Zhang, Y.-W. Jiang, C. Feng, *Org. Lett.* **2018**, 20, 5190–5193.

<sup>113</sup> P. Dubé, F. D. Toste. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12062–12063.

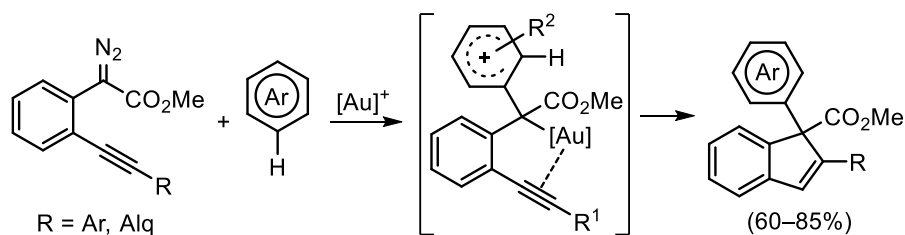
<sup>114</sup> D. L. Usanov, H. Yamamoto. *Org. Lett.* **2012**, 14, 414–417.

También se ha desarrollado la síntesis de indenos 1-sustituídos a partir de 7-alkinil ciclo-1,3,5-trienos empleando como catalizador un complejo de oro(III). Por su parte, utilizando un complejo de oro(I) con un ligando fosfito se obtienen regioselectivamente indenos 2-sustituídos (Esquema 1.3).<sup>115</sup>



Esquema 1.3

A partir de *o*-alkilaril  $\alpha$ -diazooésteres y arenos también es posible la síntesis de indenos mediante una reacción en cascada que implica una funcionalización C-H seguida de una carbociclación 5-*endo*. El catalizador de oro interviene tanto en la formación del intermedio zwitteriónico como en la posterior activación del triple enlace. Tras una migración [1,4] de hidruro se obtiene un enol sobre el que tiene lugar la ciclación para finalmente, tras una protodesmetalación, obtenerse indenos 1,1-difuncionalizados (Esquema 1.4).<sup>116</sup>



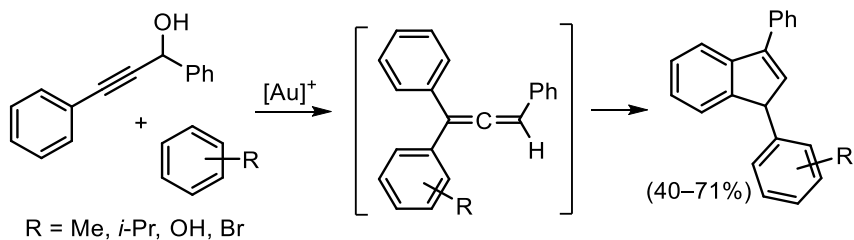
Esquema 1.4

Por otro lado, Tamuda y col. han descrito la síntesis de 1,3-diarilindenos a partir de alcoholes propargílicos que contienen un anillo aromático mediante una reacción de Friedel-Crafts seguida de una ciclación Nazarov, la cual transcurre a través de un intermedio aleno (Esquema 1.5).<sup>117</sup>

<sup>115</sup> P. R. McGonigal, C. de León, Y. Wang, A. Homs, C. R. Solorio-Alvarado, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13093–13096.

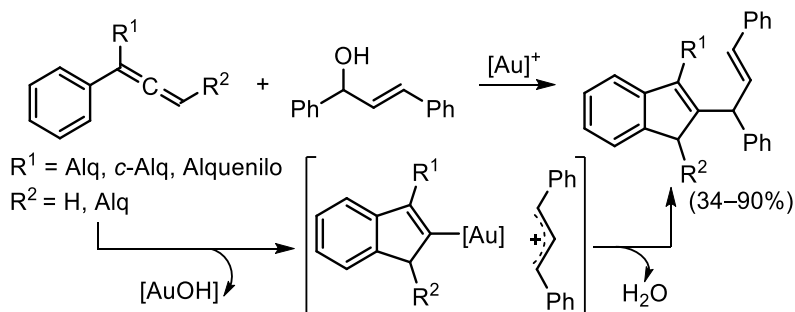
<sup>116</sup> B. Ma, Z. Wu, B. Huang, L. Liu, J. Zhang, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9351–9354.

<sup>117</sup> N. Morita, M. Miyamoto, A. Yoda, M. Yamamoto, S. Ban, Y. Hashimoto, O. Tamura, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4460–4463.



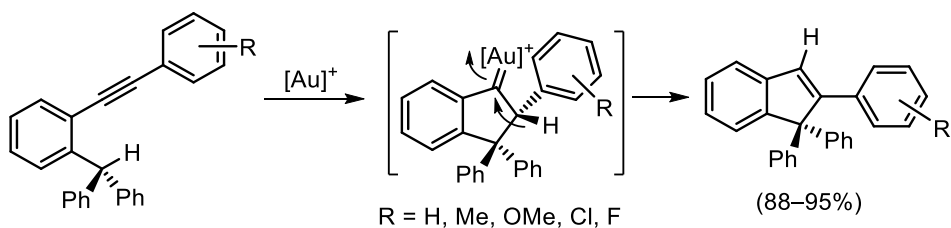
**Esquema 1.5**

La reacción de alenos aril-sustituídos con alcoholes  $\pi$ -activados da lugar a la formación de indenos sustituidos en un proceso en el cual se forman dos nuevos enlaces C–C y se genera agua como único subproducto (Esquema 1.6).<sup>118</sup> En este caso, el complejo de oro activa tanto el alcohol alílico, generando un carbocatión, como el aleno conduciendo a un intermedio vinil oro que finalmente evoluciona hacia la formación de los indenos.



**Esquema 1.6**

También se han descrito reacciones consistentes en una activación C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H a través de una reacción pericíclica que implica una migración [1,5] de hidruro, generando así un carbeno de oro intermedio. Tras una migración [1,2] de hidruro y posterior eliminación del oro, se obtienen los derivados indénicos finales (Esquema 1.7).<sup>119</sup>

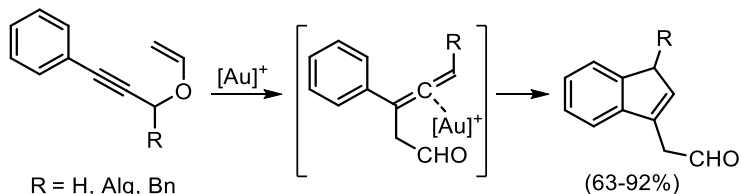


**Esquema 1.7**

<sup>118</sup> A. Preinfalk, A. Misale, N. Maulide, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 14471–14474.

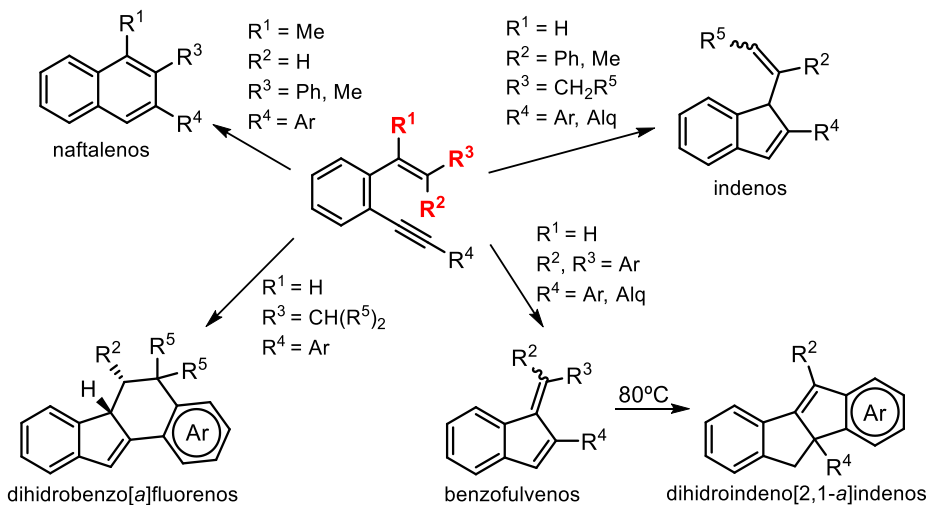
<sup>119</sup> P. D. Nahide, J. Jiménez-Halla, K. Wrobel, C. R. Solorio-Alvarado, R. Ortiz-Alvarado, B. Yahuaca-Juárez, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7330–7335.

Finalmente, propargil vinyl éteres conducen a la formación de indenos a través de una reacción tándem consistente en un reagrupamiento Claisen seguido de una hidroarilación implicando, de nuevo, un intermedio aleno (Esquema 1.8).<sup>120</sup>



Esquema 1.8

Cabe destacar que, en este campo, nuestro grupo de investigación también ha realizado una importante aportación describiendo la síntesis de numerosos derivados indénicos a partir de sustratos tales como los *o*-(alquini)estirenos. Así, durante los últimos años, nuestro grupo ha puesto a punto diferentes reacciones de ciclación en presencia de complejos de Au(I) (ver Antecedentes, apartado C). En función de los diferentes patrones de sustitución del sustrato de partida, fundamentalmente en lo que al modelo de sustitución de la olefina se refiere, se han sintetizado una gran variedad de derivados indénicos tales como los que aparecen recogidos en el Esquema 1.9.



Esquema 1.9

<sup>120</sup> A. Rinaldi, V. Langé, E. Gómez-Bengoia, G. Zanella, D. Scarpi, E. G. Occhiato, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6298–6311.

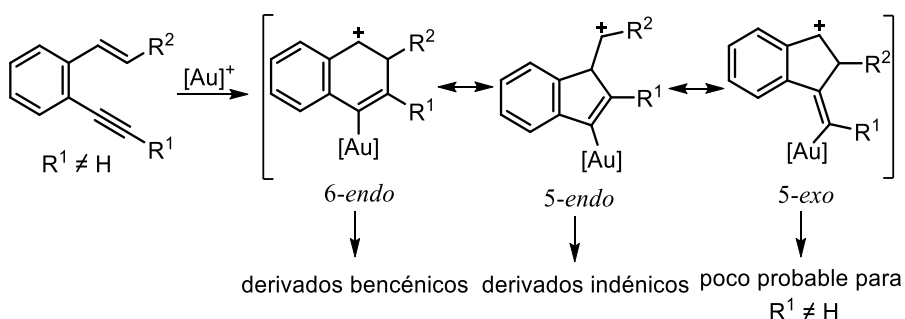
### 1.1. OBJETIVO

Continuando con el interés de nuestro grupo por el comportamiento de los *o*-(alquinil)estirenos, como ejemplos particulares de 1,3-dien-5-inos, nos planteamos como primer objetivo general de la presente Tesis Doctoral el estudio de la reactividad de estos sustratos en presencia de cantidades catalíticas de Au(I) (Esquema 1.10).



**Esquema 1.10**

Considerando los resultados previos del grupo en este campo, cabría pensar que los *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -monosustituídos propuestos, que presentasen un triple enlace interno, evolucionarían en presencia de complejos catiónicos de Au(I) a través de una ciclación formal *5-endo* o *6-endo* dependiendo de la estabilidad del intermedio catiónico formado tras el ataque inicial de la olefina al alquino activado por el metal. La naturaleza de los sustituyentes sobre la olefina y, en menor medida, sobre el alquino podrían determinar el transcurso de la reacción. Por ello, a priori, podría esperarse la formación tanto de productos bencénicos derivados de una ciclación formal *6-endo*, como indénicos procedentes de una ciclación *5-endo*, ya que en un análisis sencillo inicial no habría diferencias significativas entre la estabilidad de los intermedios catiónicos planteados. Alternativamente, una ciclación formal *5-exo* no estaría favorecida para alquinos internos ( $R^1 \neq H$ ) ya que no existen precedentes generales de este modelo de ciclación en la bibliografía (Esquema 1.11).



**Esquema 1.11**



## 1.2. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE PARTIDA

Con nuestro objetivo en mente de ampliar y profundizar en el estudio de la reactividad de los *o*-(alquinil)estirenos bajo catálisis con Au(I), preparamos una amplia variedad de *o*-(alquinil)estirenos, monosustituídos en la posición  $\beta$  de la olefina, **1** y **2**. Dependiendo del tipo de sustituyente a situar sobre la olefina (arilo, alquilo o alquenilo), así como de su estereoquímica, se utilizarán diferentes rutas sintéticas convencionales, las cuales se describen a continuación.

Antes de explicar las diferentes propuestas para la síntesis de los *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -monosustituídos, hay que señalar que se emplearon como reactivos de partida los correspondientes *o*-(alquinil)benzaldehídos procedentes de una reacción de Sonogashira entre derivados del 2-bromobenzaldehído y alquinos terminales en presencia de un catalizador de Pd(II), CuI y una amina.<sup>121</sup> Su preparación no se explica detalladamente en esta Memoria ya que se siguen los procedimientos reseñados en la Tesis doctoral de Ana M. Sanjuán.<sup>122</sup>

### A. Síntesis de los *o*-(alquinil)estirenos $\beta$ -arilsustituídos (*E*)-**1**

La síntesis estereoselectiva de los *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -arilsustituídos (*E*)-**1** se llevó a cabo partiendo de los *o*-(alquinil)benzaldehídos. Estos aldehídos fueron añadidos a una disolución de los aniones fosfonatos correspondientes, generados por tratamiento de dietilbencilfosfonatos con NaHMDS en THF.<sup>123</sup> De esta manera se obtuvieron, de forma diastereoselectiva, los *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -arilsustituídos **1**, como isómeros geométricos puros *E*, con rendimientos de moderados a buenos (Tabla 1.2.1)

En cuanto a los sustituyentes de los sustratos preparados, se ha variado tanto el resto aromático sobre la olefina, siendo posible la presencia de grupos aromáticos de distinta naturaleza electrónica, como sobre la posición terminal del triple enlace, encontrándose sustituyentes aromáticos (entradas 1–6), alquenilo (entrada 13), heteroaromático (entrada 14), ariltio (entrada 15), así como alifáticos lineales (entradas 7–11) y cíclicos (entrada 12).

<sup>121</sup> (a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470; (b) S. Yamaguchi, H. Tanaka, R. Yumada, S. Kawauchi, T. Takahashi, *Synlett* **2012**, *23*, 1327–1330.

<sup>122</sup> A. M. Sanjuán, T. Doctoral, Univ. de Burgos, **2015**.

<sup>123</sup> K. Sun, S. Lui, P. M. Bec, T. G. Driver, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1702–1706.

**Tabla 1.2.1** Síntesis de los (*E*)- $\beta$ -aril *o*-(alquinil)estirenos **1a-f,k-o,s-v**.

| Entrada | Producto  | R  | Ar                                 | Rto. (%) <sup>[a]</sup> |
|---------|-----------|--|------------------------------------|-------------------------|
| 1       | <b>1a</b> | Ph   | Ph                                 | 88                      |
| 2       | <b>1b</b> | Ph   | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 77                      |
| 3       | <b>1c</b> | Ph   | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 68                      |
| 4       | <b>1d</b> | Ph   | 1-Naftil                           | 54                      |
| 5       | <b>1e</b> | Ph   | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 77                      |
| 6       | <b>1f</b> | Ph   | 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   | 83                      |
| 7       | <b>1k</b> | <i>n</i> -Bu   | Ph                                 | 74                      |
| 8       | <b>1l</b> | <i>n</i> -Bu   | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 44                      |
| 9       | <b>1m</b> | <i>n</i> -Bu   | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 64                      |
| 10      | <b>1n</b> | <i>n</i> -Bu   | 1-Naftil                           | 56                      |
| 11      | <b>1o</b> | <i>n</i> -Bu   | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 80                      |
| 12      | <b>1s</b> | <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 79                      |
| 13      | <b>1t</b> | <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> <sup>[b]</sup> | Ph                                 | 70                      |
| 14      | <b>1u</b> | 3-Th <sup>[c]</sup>                                    | Ph                                 | 88                      |
| 15      | <b>1v</b> | SPh  | Ph                                 | 83                      |

<sup>[a]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido al 2-(alquinil)benzaldehído de partida.

<sup>[b]</sup>Ciclohexen-1-ilo. <sup>[c]</sup>3-Tienilo.

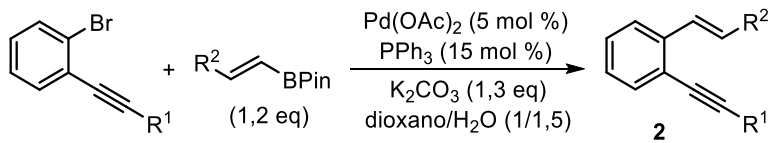
### B. Síntesis de los *o*-(alquinil)estirenos $\beta$ -alquil sustituidos (*E*)-**2**

Los *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -monosustituídos (*E*)-**2** con restos alquílicos como sustituyentes de la olefina, se prepararon siguiendo una ruta sintética de dos reacciones. En primer lugar, se llevó a cabo una reacción de Sonogashira a partir del 1-bromo-2-yodobenceno comercial bajo las condiciones estándar obteniéndose 2-alquinilbromobencenos,<sup>124</sup> los cuales fueron sometidos a una reacción de Suzuki en presencia de Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y el

<sup>124</sup> A. M. Sanjuán, A. Martínez, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, R. Sanz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2242–2249.

correspondiente éster borónico, en dioxano/H<sub>2</sub>O como medio de reacción,<sup>125</sup> para formar los *o*-(alquínil)estirenos (*E*)-**2**. El empleo de los alquénilboronatos de partida con estereoquímica *E* aseguró la obtención de los productos finales con la misma configuración en el alquínilestireno final **2** (Tabla 1.2.2).

**Tabla 1.2.2** Síntesis de (*E*)- $\beta$ -alquil *o*-(alquínil)estirenos **2a-e,j-l,o,p**.



| Entrada | Producto  | R <sup>1</sup>                          | R <sup>2</sup>                           | Rto. (%) <sup>[a]</sup> |
|---------|-----------|---|--|-------------------------|
| 1       | <b>2a</b> | Ph                                      | Me                                       | 88                      |
| 2       | <b>2b</b> | Ph                                      | <i>n</i> -Pr                             | 68                      |
| 3       | <b>2c</b> | Ph                                      | <i>n</i> -Bu                             | 72                      |
| 4       | <b>2d</b> | Ph                                      | <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | 45                      |
| 5       | <b>2e</b> | Ph                                      | <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 64                      |
| 6       | <b>2j</b> | Ph                                      | <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | 84                      |
| 7       | <b>2k</b> | <i>n</i> -Bu                            | Me                                       | 84                      |
| 8       | <b>2l</b> | <i>n</i> -Bu                            | <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 77                      |
| 9       | <b>2o</b> | <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | <i>n</i> -Bu                             | 83                      |
| 10      | <b>2p</b> | <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | <i>n</i> -Pr                             | 81                      |

<sup>[a]</sup> Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido al 2-(alquínil)benzaldehído de partida.

Considerando el sustituyente del triple enlace, se prepararon sustratos tanto con un grupo aromático (entradas 1–6), como alquílico (entradas 7 y 8) y ciclopropilo (entradas 9 y 10). En cuanto al resto olefínico, los sustituyentes en la posición  $\beta$  del *o*-(alquínil)estireno pueden ser grupos alquílicos tanto lineales (entradas 1–4, 7, 9 y 10) como cíclicos (entradas 5, 6 y 8). En general, los productos **2** se obtuvieron con buenos rendimientos y como isómeros geométricos puros *E*.

<sup>125</sup> C.-C. Lin, T.-M. Teng, C.-C. Tsai, H.-Y. Liao, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16417–16423.

C. Síntesis de los *o*-(alquini)estirenos  $\beta$ -monosustituidos **1** y **2** como mezcla de isómeros geométricos

Por otra parte, también se sintetizaron los *o*-(alquini)estirenos  $\beta$ -monosustituidos como mezclas de isómeros *E/Z*, ya que se pretendía estudiar la posible influencia de la estereoquímica de la olefina sobre el transcurso de las reacciones.

**Tabla 1.2.3** Síntesis de  $\beta$ -aril *o*-(alquini)estirenos (*E/Z*)-**1a-c,e,g-m,o-r**.

| Entrada | Producto  | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                                     | Relación <i>E/Z</i> <sup>[a]</sup> | Rto. (%) <sup>[b]</sup> |
|---------|-----------|----------------|--|------------------------------------|-------------------------|
| 1       | <b>1a</b> | Ph             | Ph   | 1/1                                | 76                      |
| 2       | <b>1b</b> | Ph             | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                  | 1/1                                | 77                      |
| 3       | <b>1c</b> | Ph             | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | 1/8                                | 78                      |
| 4       | <b>1e</b> | Ph             | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                  | 1/1 <sup>[c]</sup>                 | 77                      |
| 5       | <b>1g</b> | Ph             | 3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | 6/1                                | 79                      |
| 6       | <b>1h</b> | Ph             | 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                  | 1,5/1                              | 72                      |
| 7       | <b>1i</b> | Ph             | 2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                  | 1/1                                | 70                      |
| 8       | <b>1j</b> | Ph             | 3,4-MeO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 1/1                                | 68                      |
| 9       | <b>1k</b> | <i>n</i> -Bu   | Ph   | 1/1 <sup>[c]</sup>                 | 77                      |
| 10      | <b>1l</b> | <i>n</i> -Bu   | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                  | 1/1                                | 74                      |
| 11      | <b>1m</b> | <i>n</i> -Bu   | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | 1/1                                | 74                      |
| 12      | <b>1o</b> | <i>n</i> -Bu   | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                  | 1/1 <sup>[c]</sup>                 | 80                      |
| 13      | <b>1p</b> | <i>n</i> -Bu   | 3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | 1,3/1 <sup>[c]</sup>               | 68                      |
| 14      | <b>1q</b> | <i>n</i> -Bu   | 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                  | 1,5/1 <sup>[c]</sup>               | 79                      |
| 15      | <b>1r</b> | <i>n</i> -Bu   | 2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                  | 1/3                                | 74                      |

<sup>[a]</sup>Relación de isómeros *E/Z* determinada por <sup>1</sup>H-RMN de una fracción del producto aislada tras cromatografía de columna. <sup>[b]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido al 2-(alquini)benzaldehído de partida. <sup>[c]</sup>Aislada una pequeña fracción enriquecida en la olefina *Z*: (*E/Z* = 1/8)-**1e**, (*E/Z* < 1/20)-**1k**, (*E/Z* = 1/6)-**1m**, (*E/Z* < 1/20)-**1o**, (*E/Z* = 1/7)-**1p**, (*E/Z* = 1/6)-**1q**.

Para la preparación de los sustratos (*E/Z*)-**1** y (*E/Z*)-**2** se llevó a cabo la reacción de los mismos *o*-(alquínil)benzaldehídos comentados en el apartado 1.A con los correspondientes iluros de fósforo, preparados a partir de las sales de fosfonio con *n*-BuLi en THF.<sup>126</sup> Así, se obtuvieron los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -arilsustituídos **1** (Tabla 1.2.3), y los  $\beta$ -alquil ó  $\beta$ -alquénil sustituidos **2** (Tabla 1.2.4), como mezclas de isómeros *E/Z*. Cabe destacar que, en algunos casos, tras una cuidadosa purificación cromatográfica de columna, pudo aislarse una fracción enriquecida en el isómero *Z*.

**Tabla 1.2.4** Síntesis de  $\beta$ -alquil y  $\beta$ -alquénil *o*-(alquínil)estirenos (*E/Z*)-**2a,d-i,k-n**.

| Entrada | Producto  | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                           | Relación <i>E/Z</i> <sup>[a]</sup> | Rto. (%) <sup>[b]</sup> |
|---------|-----------|----------------|--|------------------------------------|-------------------------|
| 1       | <b>2a</b> | Ph             | Me                                       | 1/2                                | 75                      |
| 2       | <b>2d</b> | Ph             | <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | 1/1                                | 64                      |
| 3       | <b>2e</b> | Ph             | <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 1,8/1                              | 78                      |
| 4       | <b>2f</b> | Ph             | <i>i</i> -Pr                             | 1,2/1                              | 81                      |
| 5       | <b>2g</b> | Ph             | Me <sub>3</sub> SiCH <sub>2</sub>        | 3/1                                | 80                      |
| 6       | <b>2h</b> | Ph             | CH <sub>2</sub> =CH                      | 1/1,3 <sup>[c]</sup>               | 79                      |
| 7       | <b>2i</b> | Ph             | (Me) <sub>2</sub> CH=CH                  | 1,3/1                              | 82                      |
| 8       | <b>2k</b> | <i>n</i> -Bu   | Me                                       | 1/1                                | 77                      |
| 9       | <b>2l</b> | <i>n</i> -Bu   | <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 1,6/1                              | 81                      |
| 10      | <b>2m</b> | <i>n</i> -Bu   | CH <sub>2</sub> =CH                      | 1/1 <sup>[d]</sup>                 | 72                      |
| 11      | <b>2n</b> | <i>n</i> -Bu   | (Me) <sub>2</sub> CH=CH                  | 1/2                                | 84                      |

<sup>[a]</sup>Relación de isómeros *E/Z* determinada por <sup>1</sup>H-RMN de una fracción del producto aislado tras cromatografía de columna. <sup>[b]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido al 2-(alquínil)benzaldehído de partida. <sup>[c]</sup>Aislada una fracción enriquecida en olefina *E* (*E/Z* = 12/1). <sup>[d]</sup>Aislada una fracción enriquecida en olefina *Z* (*E/Z* < 1/4,5).

Considerando los sustituyentes del triple enlace, se prepararon sustratos con grupos aromáticos (Tabla 1.2.3, entradas 1–8 y Tabla 1.2.4, entradas 1–7) y con

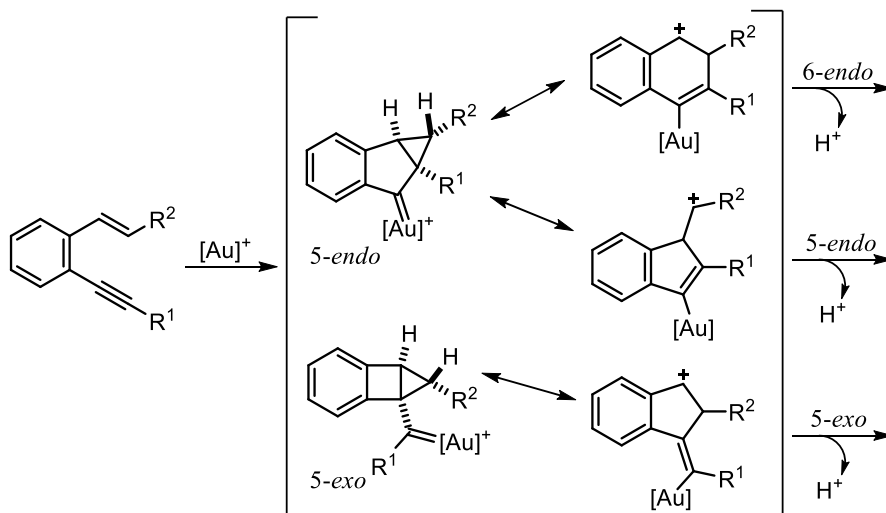
<sup>126</sup> F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.* 2001, Ed: Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, Cap 5.2, pp. 111–120.

grupos alquílicos (Tabla 1.2.3, entradas 9–15 y Tabla 1.2.4, entradas 8–11). Por otro lado, en cuanto a los sustituyentes procedentes de la sal de fosfonio pueden tratarse de grupos aromáticos de diferente naturaleza electrónica (Tabla 1.2.3, entradas 1–4 y 8) y con distintos patrones de sustitución en el anillo (Tabla 1.2.3, entradas 3, 5, 7 y 8), así como sustituyentes alifáticos lineales (Tabla 1.2.4, entradas 1, 2 y 8), ramificados (Tabla 1.2.4, entrada 4), cíclicos (Tabla 1.2.4, entrada 3 y 9) y alquenilos (Tabla 1.2.4, entradas 6, 7, 10 y 11). Los sustratos **1a-c,e,g-m,o-r** y **2a,d-i,k-n** fueron obtenidos, en general, con buenos rendimientos y como mezclas de isómeros  $E/Z \sim 2-1/1$ , aunque como se ha comentado anteriormente, una cuidadosa purificación cromatográfica permitió en algunos casos obtener pequeñas fracciones del isómero *Z* o, en su defecto, fracciones enriquecidas.

### 1.3 REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN DE *o*-(ALQUINIL)ESTIRENOS $\beta$ -MONOSUSTITUIDOS: SÍNTESIS DE BENZOFULVENOS.

#### 1.3.1. Objetivo

Teniendo en mente los resultados previos obtenidos con los *o*-(alquínil)estirenos  $\alpha,\beta$  y  $\beta,\beta$ -disustituídos se planteó como primer objetivo el estudio de la reactividad de *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -monosustituídos en presencia de catalizadores de Au(I) y en ausencia de nucleófilos externos (Esquema 1.12).



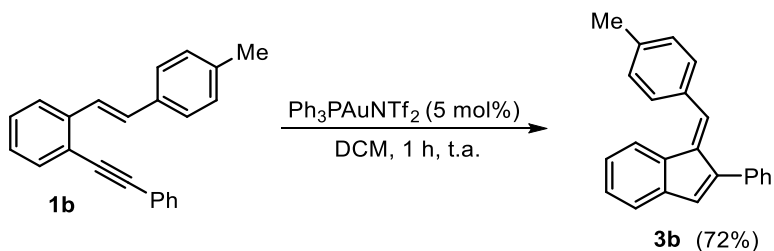
Esquema 1.12

A priori, al enfrentar los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -monosustituídos a catalizadores de Au(I) podría esperarse un intermedio de reacción con estructura de ciclopropil carbeno de oro procedente de una ciclación 5-*endo*, al cual contribuirían las formas carbocatiónicas procedentes de una ciclación formal 6-*endo* y de una 5-*endo*. Alternativamente, se podría generar un intermedio ciclopropil carbeno de oro procedente de una ciclación inicial 5-*exo*, aunque, en principio, esta posibilidad estaría muy desfavorecida para alquinos internos. La evolución más favorable para cualquiera de los intermedios planteados sería la eliminación de un protón y posterior protodesmetalación (Esquema 1.12).

#### 1.3.2. Resultados preliminares

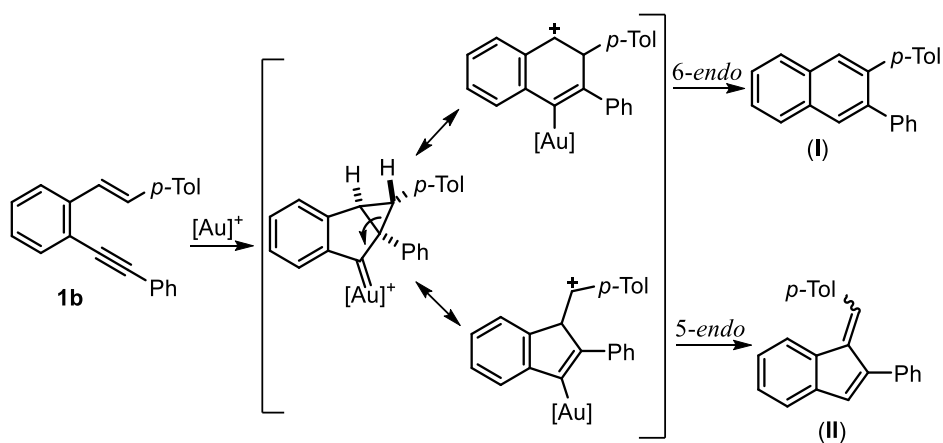
Para estudiar el comportamiento de los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -monosustituídos en presencia de cantidades catalíticas de complejos de Au(I), se utilizó como sustrato modelo el compuesto (*E*)-**1b**, el cual presenta un resto *p*-

tolilo sobre la olefina y un grupo fenilo como sustituyente del triple enlace. Su reacción en presencia de  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ , en DCM como disolvente y a t.a., dio lugar, al cabo de 1 h, al benzofulveno **3b**, con una conversión completa y con un rendimiento del 72% determinado por patrón interno sobre el  $^1\text{H-RMN}$  del crudo de reacción (Esquema 1.13). El catalizador y las condiciones de reacción se seleccionaron tomando como base los antecedentes previos del grupo descritos anteriormente.



Esquema 1.13

Tal como se ha planteado en el Esquema 1.12, en esta reacción se podrían obtener a priori productos procedentes de una ciclación formal 6-*endo* ó 5-*endo*. Es destacable que sólo se obtuvo uno de ellos y, además, como un único isómero geométrico (Esquema 1.14).



Esquema 1.14

Para confirmar la estructura y determinar la estereoquímica del producto obtenido **3b** recurrimos a los trabajos publicados por el Prof. Alabugin donde se



describen los espectros de RMN de algunos benzofulvenos.<sup>127</sup> Así, comparamos los desplazamientos químicos correspondientes a los protones marcados en azul y rojo obtenidos para el benzofulveno **3b** con los descritos por dicho autor para el benzofulveno que aparece representado. A pesar de presentar un grupo fenilo en vez de un *p*-tolilo los desplazamientos de los protones marcados son los mismos independientemente del sustituyente olefínico (Figura 1.2), hecho que puede observarse en los <sup>1</sup>H-RMN de los productos **3** que se sintetizarán más adelante en el estudio del alcance de la reacción. De esta forma pudimos establecer que el producto **3b**, obtenido como un único diastereoisómero, presenta la estructura **II** procedente de una ciclación formal 5-*endo* y, además, el isómero geométrico obtenido es el *E*.

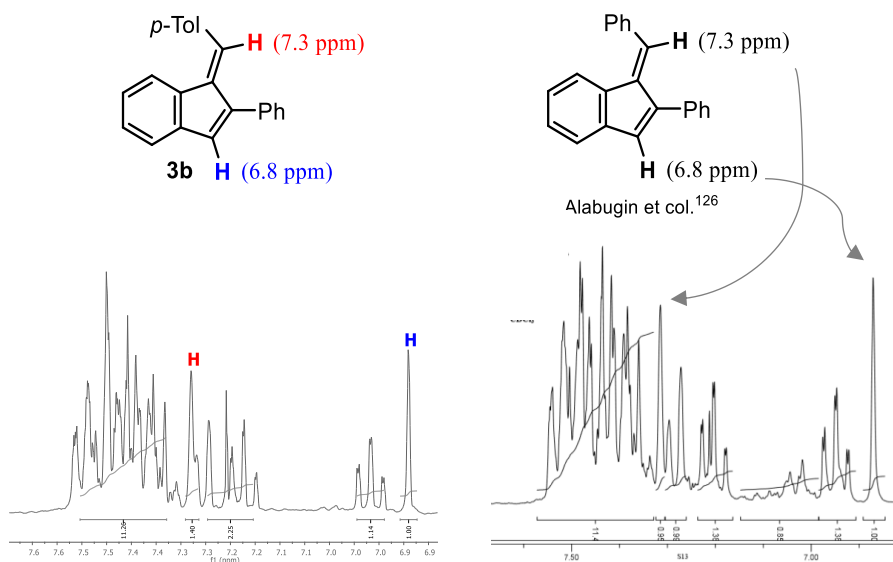


Figura 1.2

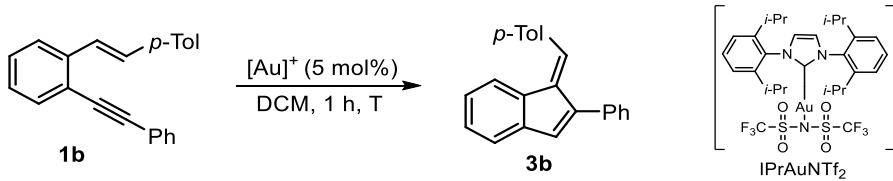
### 1.3.3. Cicloisomerización de los (*E*)- $\beta$ -aril *o*-(alquinil)estirenos **1**

#### 1.3.3.1. *Optimización del proceso*

Con el objetivo de determinar las condiciones óptimas para la síntesis del benzofulveno **3b**, se llevó a cabo un estudio sobre el efecto que podría tener la naturaleza del catalizador en el transcurso de la reacción (Tabla 1.3.1).

<sup>127</sup> (a) S. V. Kovalenko, S. Peabody, M. Manoharan, R. J. Clark, I. V. Alabugin, *Org. Lett.* **2004**, *14*, 2457–2460; (b) S. W. Peabody, B. Breiner, S.-V. Kovalenko, S. Patil, I. V. Alabugin, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 218–221.

**Tabla 1.3.1** Efecto del catalizador de Au(I) sobre la cicloisomerización de (*E*)-**1b**<sup>[a]</sup>



| Entrada          | Catalizador  | T (°C) | Conv. (%) <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[b]</sup> |
|------------------|--|--------|--------------------------|-------------------------|
| 1                | Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>                    | t.a.   | 100                      | 72                      |
| 2 <sup>[c]</sup> | IPrAuNTf <sub>2</sub>                                  | t.a.   | 100                      | 90                      |
| 3                | IPrAuCl/AgNTf <sub>2</sub>                             | t.a.   | 100                      | — <sup>[d]</sup>        |
| 4                | XPhosAuNTf <sub>2</sub>                                | t.a.   | 68                       | 66                      |
| 5                | ( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> POAuCl/AgSbF <sub>6</sub> | t.a.   | 0                        | 0                       |
| 6                | Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>                    | 0      | 0                        | 0                       |
| 7                | IPrAuNTf <sub>2</sub>                                  | 0      | 40                       | — <sup>[e]</sup>        |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,1 mmol del *o*-alquinilestireno **1b**, 5 mol% de catalizador en DCM (1 mL) durante 1 h. <sup>[b]</sup>La conversión y el rendimiento se determinaron mediante patrón interno CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (1 M) en el <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. <sup>[c]</sup>La reacción también fue llevada a cabo con 3 mol% de catalizador logrando conversión completa a las 2 h a t.a. <sup>[d]</sup>Productos de descomposición. <sup>[e]</sup>No determinado. IPr = 1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno. XPhos = 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo.

Como se ha comentado anteriormente, cuando se utilizó un complejo de oro(I) con un ligando tipo fosfina (Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub>) se logró una conversión completa al cabo de 1 h, obteniéndose un único producto de reacción con un rendimiento del 72% (entrada 1). Cuando se utilizó un complejo con un ligando carbeno *N*-heterocíclico (IPr) la reacción mejoró apreciablemente alcanzándose un rendimiento del 90% (entrada 2). En este punto cabe señalar que al disminuir la carga de catalizador al 3 mol%, se obtuvieron los mismos resultados, aunque tuvo que incrementarse el tiempo de reacción a 2 h. El efecto de utilizar una sal de plata para generar el complejo catiónico de oro no fue beneficioso en la cicloisomerización de **1b**, ya que se obtuvieron productos de descomposición (entrada 3). La reacción no fue completa en estas mismas condiciones empleando complejos con otro tipo de ligandos fosfina (XPhos) (entrada 4), con el que se consiguió únicamente un 68% de conversión, ni con ligandos fosfito para los que la ciclación no tuvo lugar (entrada 5). En cuanto a las pruebas realizadas a temperaturas menores se observó que, para los mismos tiempos de reacción, la conversión no fue completa ni con IPrAuNTf<sub>2</sub> (entradas 6–7).

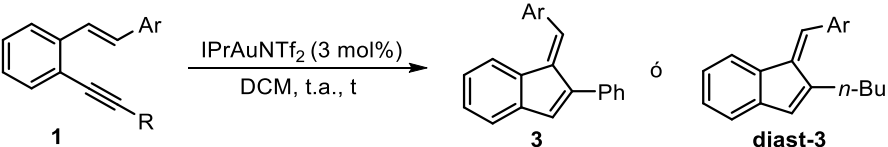
Los resultados obtenidos parecen indicar que la reacción está más favorecida cuando se utiliza como catalizador un complejo de oro(I) con

ligandos que poseen una mayor capacidad  $\pi$ -donora, tal como los carbenos *N*-heterocíclicos (NHC). Tras este breve estudio de optimización se concluyó que las condiciones óptimas para la cicloisomerización de **1b** al benzofulveno **3b** son el empleo de IPrAuNTf<sub>2</sub> como catalizador, en DCM como disolvente y a temperatura ambiente.

### 1.3.3.2. Alcance de la reacción

Una vez establecidas las condiciones óptimas para la obtención del benzofulveno **3b**, a partir del *o*-(alquinil)estireno (*E*)-**1b**, se procedió a estudiar el alcance del proceso empleando diferentes sustratos de partida **1** (Tabla 1.3.2).

**Tabla 1.3.2** Síntesis de los benzofulvenos **3** a partir de los *o*-(alquinil)estirenos (*E*)-**1**<sup>[a]</sup>



| Ent               | <b>1</b>  | R            | Ar                                 | t (h) | Producto        | r.d. <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[c]</sup> |
|-------------------|-----------|--------------|------------------------------------|-------|-----------------|---------------------|-------------------------|
| 1                 | <b>1a</b> | Ph           | Ph                                 | 6     | <b>3a</b>       | 1/0                 | 68                      |
| 2                 | <b>1b</b> | Ph           | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 2     | <b>3b</b>       | 1/0                 | 90                      |
| 3                 | <b>1c</b> | Ph           | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 1     | <b>3c</b>       | 3/1                 | 80                      |
| 4                 | <b>1d</b> | Ph           | 1-naftilo                          | 2     | <b>3d</b>       | 1/0                 | 72                      |
| 5 <sup>[d]</sup>  | <b>1e</b> | Ph           | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 16    | <b>3e</b>       | 1/0                 | 77                      |
| 6                 | <b>1k</b> | <i>n</i> -Bu | Ph                                 | 16    | <b>diast-3k</b> | 10/1                | 70                      |
| 7                 | <b>1l</b> | <i>n</i> -Bu | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 16    | <b>diast-3l</b> | 1/0                 | 81                      |
| 8                 | <b>1m</b> | <i>n</i> -Bu | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 4     | <b>diast-3m</b> | 4/1                 | 85                      |
| 9 <sup>[d]</sup>  | <b>1o</b> | <i>n</i> -Bu | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 16    | <b>diast-3o</b> | 1/0                 | 74                      |
| 10 <sup>[d]</sup> | <b>1q</b> | <i>n</i> -Bu | 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 16    | <b>diast-3q</b> | 4/1                 | 62                      |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol del *o*-alquinilestireno (*E*)-**1**, 3 mol% de catalizador en DCM (1 mL) a t.a. <sup>[b]</sup>Relación de diastereoisómeros determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción.

<sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a los sustratos de partida **1**. <sup>[d]</sup>Reacciones llevadas a cabo en DCE a reflujo (80 °C).

Y así, el tratamiento de una serie de *o*-(alquinil)estirenos (*E*)-**1** con cantidades catalíticas del complejo de oro IPrAuNTf<sub>2</sub> en DCM, dio lugar estereoselectivamente a los correspondientes benzofulvenos **3** o **diast-3** con

buenos rendimientos. Únicamente, cuando se utilizan los *o*-(alquínil)estirenos **1c** y **1m**, que presentan un sustituyente *p*-metoxifenilo sobre la olefina, se observó una disminución en la estereoselectividad (entradas 3 y 8).

Sin embargo, sí que se observaron diferencias significativas de reactividad en los *o*-(alquínil)estirenos **1** en función de la sustitución de la olefina. Y así, si el sustituyente es un grupo fenilo (**1a**), en las condiciones óptimas encontradas para **1b**, sólo se consiguió un 32% de conversión, que a las 4 h logró aumentarse hasta un 61%. Finalmente, se comprobó que se requerían 6 h para lograr conversión completa (entrada 1).

En cambio, cuando el grupo Ar sobre la olefina es electrónicamente más rico al presentar sustituyentes tales como metilo, metoxilo o naftilo (**1b**, **1c**, **1d**), los tiempos de reacción para conseguir conversión completa se redujeron hasta 1–2 h (entradas 2–4). El efecto contrario se aprecia para **1e**, el cual presenta un sustituyente aromático más pobre (Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), resultando necesario calentar la reacción a reflujo de DCE para que tenga lugar la ciclación del sustrato, consiguiéndose a las 4 h una conversión del 90% y siendo completa a las 16 h (entrada 5).

Esta reacción también tolera un grupo alquilo como sustituyente del triple enlace (entradas 6–10). En general, con estos sustratos (**1k-m,o,q**) las reacciones fueron más lentas, pudiéndose apreciar un aumento en los tiempos de reacción al disminuir la riqueza electrónica del resto olefínico. Y así, la reacción de **1k** necesitó 16 h para lograr conversión completa (entrada 6), al igual que **1l**, que presenta un grupo *p*-tolilo, que también requirió tiempos largos (entrada 7). Por su parte, para obtener el benzofulveno **diast-3m** se necesitaron 4 h de reacción, ya que en 1 h la conversión era tan solo del 33% (entrada 8). El *o*-(alquínil)estireno **1o** que presentaba un grupo más pobre electrónicamente (Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) sobre la olefina necesitó calor y 16 h de reacción para dar lugar a **diast-3o** con una conversión completa (entrada 9). Cuando el cloro se encuentra en posición *meta* del resto fenilo se requirieron 16 h a reflujo de DCE (80 °C) para lograr conversión completa, obteniéndose en este caso **diast-3q** con una r.d. = 4/1 (entrada 10).

Considerando la estereoselectividad de la reacción podemos observar que los benzofulvenos **3a,b,d,e** y **diast-3l,o** se obtienen como un único diastereoisómero. En cambio, para **3c** y **diast-3m** la r.d. es de 3/1 y de 4/1, respectivamente. Esta pérdida de selectividad podría deberse a la presencia de sustituyentes aromáticos más ricos sobre la olefina en los *o*-(alquínil)estirenos de partida **1c** y **1m**. Por otro lado, la pérdida de selectividad que se observó en

la formación de **diast-3q** podría justificarse por los mayores efectos estéricos de un grupo arilo *meta*-sustituido.

En este punto cabe destacar que cuando el sustituyente sobre el triple enlace es un grupo fenilo se obtiene un único o mayoritario diastereoisómero (entradas 1–5) cuya estructura fue asignada de acuerdo con los datos espectroscópicos descritos por el Prof. Alabugin para productos similares, como hemos comentado anteriormente. Sin embargo, cuando el sustituyente del alquino es un *n*-butilo, el diastereoisómero que se obtiene es el contrario (entradas 6–10), estructura que ha sido confirmada por estudios bidimensionales de RMN realizados sobre los benzofulvenos **diast-3k-m**. Concretamente para el benzofulveno **diast-3l**, que presenta un grupo *n*-butilo como sustituyente del triple y un resto *p*-tolilo en posición  $\beta$  de la olefina, se confirmó la estructura del diastereoisómero obtenido en base a los espectros HMBC y NOESY que aparecen a continuación.

Con el espectro HMBC podemos identificar los dos protones singlete (marcados en azul y rojo) ya que sólo se observa un pico de cruce entre uno de los protones y el CH<sub>2</sub> del butilo. Si se tratara del protón azul, la distancia entre ambos sería de 3 enlaces, mientras que en el caso del protón rojo esa distancia sería de 4 enlaces, y no daría señal de cruce. Por lo tanto, el H azul presenta un desplazamiento químico de 6.7 ppm, y el H rojo un desplazamiento de 7.7 ppm (Figura 1.3).

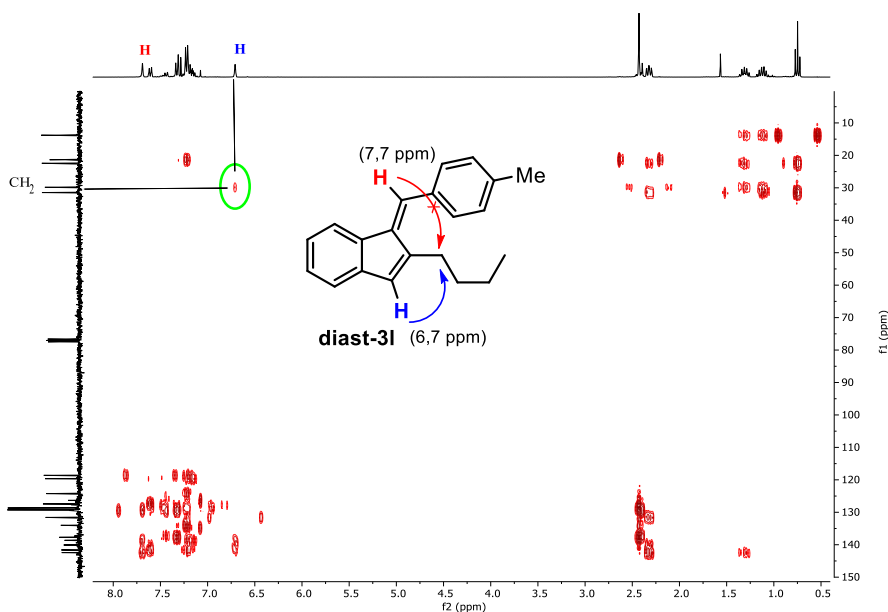


Figura 1.3 Espectro HMBC de **diast-3l**

Habiendo identificado el protón azul, buscamos sus señales en el espectro NOESY (Figura 1.4).

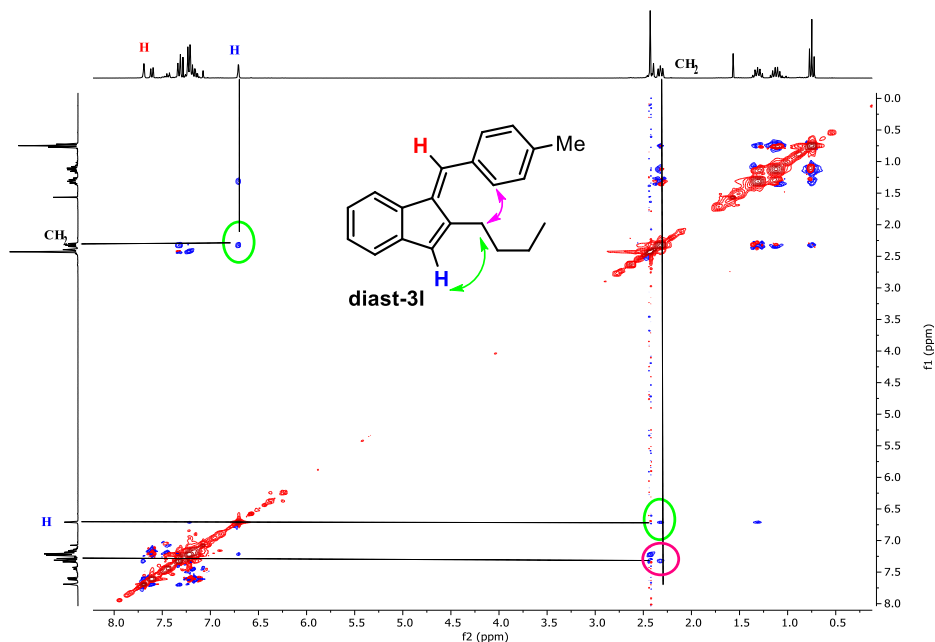


Figura 1.4 Espectro NOESY de **diast-3I**

Podemos observar un pico de cruce de un grupo CH<sub>2</sub> del butilo con dicho protón, y con los protones *orto* del anillo de *p*-tolilo. Esto indica que el diastereoisómero obtenido presenta el resto *p*-tolilo en la disposición más próxima al grupo butilo. En el caso de que se tratara de la otra configuración no se podría observar esta señal de cruce y, en todo caso, podría haber pico de cruce entre el grupo butilo y el otro protón (7.7 ppm), sin embargo, eso no ocurre.

Además, fuimos capaces de cristalizar el benzofulveno **diast-3o** y realizar un análisis de difracción de rayos X gracias al cual pudimos corroborar la estructura que previamente habíamos asignado con los experimentos bidimensionales de RMN (Figura 1.5).

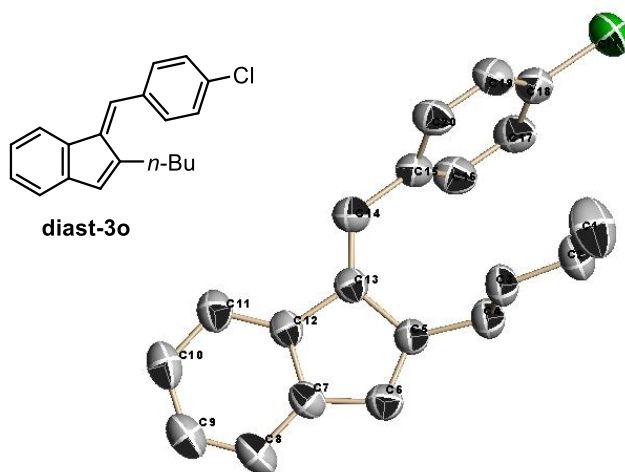
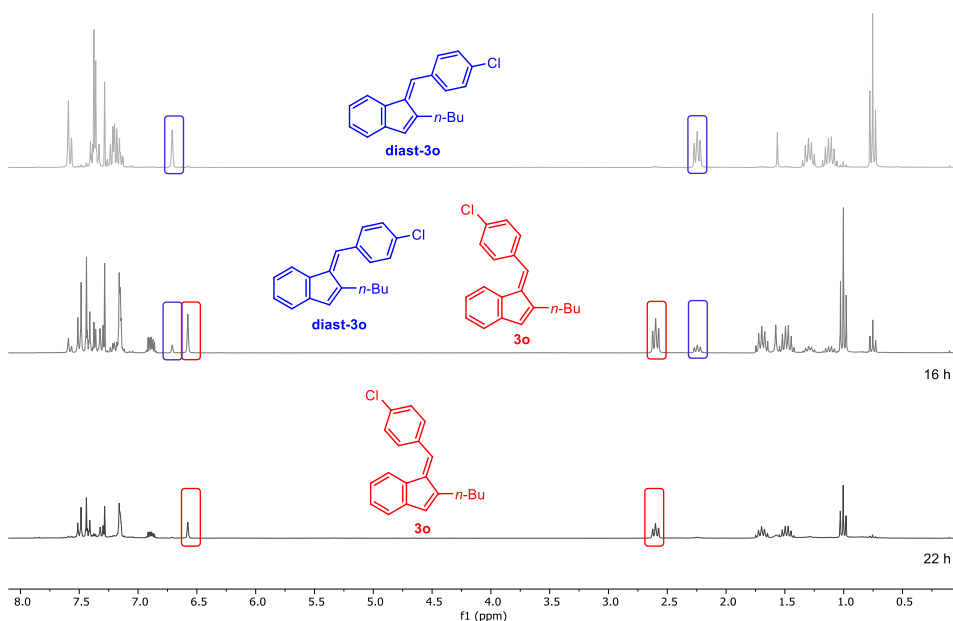


Figura 1.5

En base a estos resultados podríamos concluir inicialmente que, dependiendo de si el sustituyente del alquino en los *o*-(alquini)estirenos de partida **1** es un resto fenilo o *n*-butilo, los benzofulvenos se obtienen como un diastereoisómero u otro. Sin embargo, también hemos observado que el benzofulveno **diast-3o** no es configuracionalmente estable en medio ácido ya que isomeriza con el tiempo en disolución de  $\text{CDCl}_3$  al otro isómero geométrico **3o**. Este proceso de isomerización puede observarse en la siguiente representación de espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 1.6). En el primer espectro, correspondiente al producto **diast-3o**, se destacan dos señales muy características, el singlete del protón a 6,7 ppm y el triplete del  $\text{CH}_2$  del grupo butilo a 2,2 ppm. A continuación, se muestra el espectro transcurridas unas horas, donde se aprecia la aparición del otro diastereoisómero **3o** cuyas señales más representativas se encuentran marcadas en rojo. Finalmente, en el último espectro aparecen únicamente las señales correspondientes al benzofulveno **3o** en el que el singlete del protón tiene un desplazamiento de 6,5 ppm y el triplete del  $\text{CH}_2$  del grupo butilo de 2,6 ppm.



**Figura 1.6** Isomerización de diast-3o  $\rightarrow$  3o en CDCl<sub>3</sub>

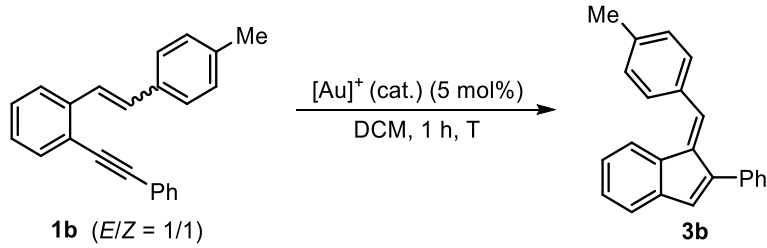
### 1.3.4. Cicloisomerización de los (*E/Z*)- $\beta$ -aril *o*-(alquinil)estirenos **1**

También se decidió emplear como producto de partida el compuesto **1b**, pero como mezcla de isómeros geométricos, para comprobar si la estereoquímica del sustrato de partida influía en la estereoselectividad de la reacción. Para ello se trató **1b** (*E/Z* = 1/1) con IPrAuNTf<sub>2</sub>, en DCM y a t.a. Bajo estas condiciones se obtuvo el mismo benzofulveno **3b** como único producto de reacción y con un rendimiento del 78%, determinado con patrón interno. El análisis de los espectros de RMN permitió comprobar que el diastereoisómero obtenido era el mismo que el que se obtenía a partir de (*E*)-**1b**.

#### 1.3.4.1. *Optimización del proceso*

A la vista del resultado obtenido se decidió llevar a cabo un estudio adicional de las condiciones de reacción, buscando algún indicio de posible cambio en la estereoselectividad de la reacción. Para ello, se estudió tanto el efecto del catalizador de Au(I) como el de la temperatura (Tabla 1.3.3).



**Tabla 1.3.3** Condiciones de reacción para la cicloisomerización de (*E/Z*)-**1b**<sup>[a]</sup>


| Entrada          | Catalizador                                 | T (°C) | Conversión (%) <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[b]</sup> |
|------------------|---|--------|-------------------------------|-------------------------|
| 1                | Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>         | t.a.   | 100                           | 60                      |
| 2                | (PhO) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub> | t.a.   | 100                           | 63                      |
| 3                | XPhosAuNTf <sub>2</sub>                     | t.a.   | 50                            | — <sup>[c]</sup>        |
| 4 <sup>[d]</sup> | IPrAuNTf <sub>2</sub>                       | t.a.   | 100                           | 78                      |
| 5                | Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>         | 0      | 50                            | — <sup>[c]</sup>        |
| 6                | (PhO) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub> | 0      | 0                             | 0                       |
| 7                | IPrAuNTf <sub>2</sub>                       | 0      | 80                            | — <sup>[c]</sup>        |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,1 mmol de *o*-alquiniestireno **1b**, 5 mol% de catalizador en DCM (1 mL) durante 1 h. <sup>[b]</sup>La conversión y el rendimientos se determinaron mediante patrón interno CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (1 M) en el <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. <sup>[c]</sup>No determinado. <sup>[d]</sup>La reacción también fue llevada a cabo con 3 mol% de catalizador lográndose conversión completa a las 2 h a t.a.

En primer lugar se llevó a cabo la ciclación del *o*-(alquini)estireno **1b** como mezcla de isómeros geométricos (*E/Z* = 1/1), en presencia de Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> como catalizador, a temperatura ambiente y durante una hora, obteniéndose estereoselectivamente el benzofulveno **3b** con un rendimiento del 60% (entrada 1). Utilizando un fosfito (PhO)<sub>3</sub>P como ligando del catalizador se consiguió aumentar el rendimiento al 63% (entrada 2). Por otro lado, empleando como ligando una fosfina más voluminosa, tal como XPhos, no se logró conversión completa (entrada 3). Sin embargo, utilizando un ligando tipo carbeno, tal como IPr, se consiguió conversión completa y un 78% de rendimiento (entrada 4).

En este punto, se decidió realizar unos ensayos con los mismos catalizadores a 0 °C para comprobar si podría competir la formación del otro diastereoisómero. En todos los casos las conversiones no fueron completas (entradas 5–7), aunque el producto que se estaba formando era el mismo diastereoisómero del benzofulveno **3b** que se obtenía a temperatura ambiente.

Por lo tanto, tras la realización de este pequeño estudio sobre la cicloisomerización de (*E/Z*)-**1b**, se volvieron a determinar como condiciones óptimas de reacción el empleo de IPrAuNTf<sub>2</sub>, en DCM a t.a.

### 1.3.4.2. Alcance de la reacción

A continuación, se procedió a estudiar el alcance del proceso empleando diferentes *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -arilsustituídos **1** como mezclas de isómeros geométricos *E/Z* (Tabla 1.3.4).

**Tabla 1.3.4** Síntesis de los benzofulvenos **3** a partir de los *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -arilsustituídos (*E/Z*)-**1**<sup>[a]</sup>

| Ent               | <b>1</b>  | R            | Ar                                 | <i>E/Z</i> | t (h) | Producto        | d.r. <sup>[b]</sup> | Rto.<br>(%) <sup>[c]</sup> |
|-------------------|-----------|--------------|------------------------------------|------------|-------|-----------------|---------------------|----------------------------|
| 1                 | <b>1a</b> | Ph           | Ph                                 | 1/1        | 2     | <b>3a</b>       | 1/0                 | 60                         |
| 2                 | <b>1b</b> | Ph           | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 1/1        | 2     | <b>3b</b>       | 1/0                 | 66                         |
| 3                 | <b>1c</b> | Ph           | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 1/1        | 1     | <b>3c</b>       | 3/1                 | 64                         |
| 4 <sup>[d]</sup>  | <b>1e</b> | Ph           | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 1/1        | 16    | <b>3e</b>       | 1/0                 | 71                         |
| 5                 | <b>1g</b> | Ph           | 3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 6/1        | 6     | <b>3g</b>       | 1/0                 | 82                         |
| 6 <sup>[d]</sup>  | <b>1k</b> | <i>n</i> -Bu | Ph                                 | 1/1        | 1     | <b>diast-3k</b> | 10/1                | 86                         |
| 7 <sup>[d]</sup>  | <b>1l</b> | <i>n</i> -Bu | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 1/1        | 1     | <b>diast-3l</b> | 1/0                 | 81                         |
| 8                 | <b>1m</b> | <i>n</i> -Bu | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 1/1        | 4     | <b>diast-3m</b> | 3/1                 | 65                         |
| 9 <sup>[d]</sup>  | <b>1o</b> | <i>n</i> -Bu | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 1/1        | 1     | <b>diast-3o</b> | 1/0                 | 73                         |
| 10 <sup>[d]</sup> | <b>1p</b> | <i>n</i> -Bu | 3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 1,3/1      | 1     | <b>diast-3p</b> | 6/1                 | 57                         |
| 11 <sup>[d]</sup> | <b>1q</b> | <i>n</i> -Bu | 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 1,5/1      | 1     | <b>diast-3q</b> | 1/1                 | 75                         |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol del *o*-alquinilestireno **1**, 3 mol% de catalizador en DCM (1 mL) a t.a. hasta que se consume completamente el sustrato de partida. <sup>[b]</sup>Relación de diastereoisómeros determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a los sustratos de partida **1**. <sup>[d]</sup>Reacciones llevadas a cabo en DCE a reflujo (80 °C).

Análogamente a lo que ocurría al utilizar los *o*-(alquinil)estirenos **1** como isómeros *E* puros, se observó como tendencia la necesidad de mayores tiempos de reacción, incluso calentamiento a reflujo, cuando los sustituyentes de la olefina eran progresivamente más pobres (entradas 4, 9 y 11). De nuevo se volvió a observar la influencia del resto butilo frente al fenilo en el triple enlace ya que fue necesario llevar a cabo las reacciones a reflujo para lograr conversiones completas (entradas 6, 7 y 9–11).

Con respecto a la diastereoselectividad, cuando partíamos de los (*E*)-**1** se obtenía un único diastereoisómero como producto de reacción, observándose una ligera pérdida de esa estereoselectividad con sustratos que poseían sustituyentes ricos en la olefina, tal como el *p*-metoxifenilo. Observando los resultados presentados en la Tabla 1.3.4, a partir de (*E/Z*, ~ 1/1)-**1** con grupos fenilo, *p*-tolilo o *p*-clorofenilo sobre la olefina y un sustituyente fenilo en el triple enlace, se obtuvieron los benzofulvenos **3a,b,e** como un único diastereoisómero (entradas 1, 2 y 4). Sin embargo, cuando el sustituyente sobre la olefina era *p*-metoxifenilo, **3c** se obtuvo de nuevo como mezcla de diastereoisómeros (entrada 3). La reacción también resultó compatible con grupos arilo *meta*- sustituidos como sustituyentes de la olefina pudiéndose obtener el benzofulveno **3g** estereoselectivamente (entrada 5).

Esta reacción también permite la cicloisomerización de sustratos que presenten un sustituyente alifático en el triple enlace (**1k-m,o-q**). En estos casos se podría prever una ligera o apreciable pérdida en la estereoselectividad de la reacción, teniendo como referencia los resultados con los (*E*)-**1** (ver Tabla 1.3.2). Para la ciclación de **1k** fue necesario calentar a reflujo de DCE (80 °C) obteniéndose el producto **diast-3k** como mezcla de diastereoisómeros 10/1 (entrada 6). Por su parte, la formación de **diast-3l** y **diast-3o**, fue diastereoselectiva (entradas 7 y 9), mientras que la cicloisomerización de **1m** dio como resultado el correspondiente benzofulveno **diast-3m** con una r.d. = 3/1, debido a la presencia del grupo 4-metoxifenilo como sustituyente de la olefina (entrada 8).

Como se ha comentado en el apartado anterior cuando el sustituyente sobre el triple enlace es un grupo fenilo se obtiene un diastereoisómero (**3**) del benzofulveno final mientras que cuando se trata de un *n*-butilo, el isómero geométrico que se obtiene es el contrario (**diast-3**).

Por otra parte, al partir de **1p**, con un sustituyente olefínico tal como 3-metoxifenilo, se obtuvo **diast-3p** con una r.d. = 6/1 (entrada 10), mientras que con un sustituyente 3-clorofenilo, la r.d. para **diast-3q** fue de 1/1 (entrada 11). En estos casos la reacción tuvo que ser calentada para lograr conversiones completas, lo cual podría explicar la pérdida de selectividad al poderse favorecer una isomerización termodinámica de **diast-3** a **3**. Para tratar de explicar estos hechos llevamos a cabo experimentos de 1 h con los *o*-(alquinil)estirenos **1p** y **1q**, ya que sus reacciones fueron más lentas, con conversiones no completas en las condiciones óptimas, para así poder estudiar el avance de la reacción (Tabla 1.3.5).

**Tabla 1.3.5** Cicloisomerización de (*E/Z*)-**1p,q**.

| Ent | <b>1</b>  | Ar                                 | <i>E/Z</i> | Conv (%) <sup>[a]</sup> | <b>Producto</b>      | r.d. ( <i>E/Z</i> ) <sup>[a]</sup>      | Rto. <b>diast-3</b><br>(%) <sup>[a]</sup> |
|-----|-----------|------------------------------------|------------|-------------------------|----------------------|---|---|
| 1   | <b>1p</b> | 3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 1,3/1      | 51                      | <b>1p + diast-3p</b> | <b>1p:</b> 1/0<br><b>diast-3p:</b> 5/1  | 47  |
| 2   | <b>1q</b> | 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 1,5/1      | 15                      | <b>1q + diast-3q</b> | <b>1q:</b> 10/1<br><b>diast-3q:</b> 1/0 | 10  |

<sup>[a]</sup>Conversión, relación de diastereoisómeros y rendimiento de **diast-3** determinados por patrón interno CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (1M) en el <sup>1</sup>H RMN del crudo de la reacción.

En el caso de **1p**, con un resto 3-metoxifenilo, **diast-3p** se obtuvo como mezcla de diastereoisómeros (5/1), transcurrida 1 h de reacción. La conversión de la reacción fue del 51%, quedando, por lo tanto, sin consumirse reactivo de partida **1p**, el cual se obtuvo como isómero *E* puro, a pesar de haber partido de una mezcla (*E/Z* = 1,3/1) de **1p** (entrada 1).

Este hecho también se comprobó con el *o*-(alquinil)estireno **1q** (entrada 2). Partiendo de **1q** (*E/Z* = 1,5/1) la conversión fue del 15% tras 1 h de reacción. En el <sup>1</sup>H-RMN se apreciaba el benzofulveno **diast-3q** como un único diastereoisómero, y el *o*-(alquinil)estireno de partida **1q** como mezcla *E/Z* = 10/1.

Estos resultados parecen indicar que (*Z*)-**1** se va transformando en (*E*)-**1**, y es sobre ese isómero sobre el que tiene lugar la reacción de cicloisomerización. Esta propuesta explicaría el hecho de que se obtengan estereoselectivamente los mismos benzofulvenos **3** que se obtenían al partir de (*E*)-**1**, en los casos en los que la cicloisomerización sea más lenta que la isomerización de la olefina *Z* a la olefina *E*. Por el contrario, cuando la reacción de cicloisomerización es más rápida que la isomerización de la olefina *Z* a *E*, se pierde el control sobre la estereoselectividad del proceso obteniéndose los benzofulvenos **3** como mezclas de diastereoisómeros, como sucede en los ejemplos con sustituyentes olefínicos más ricos o cuando se calienta la reacción a reflujo. Alternativamente, también puede tener lugar la isomerización de los benzofulvenos **diast-3** a **3**, a tiempos largos de reacción y favorecida a reflujo.

Para intentar apoyar esta propuesta de isomerización de la olefina *E* a la *Z* en los *o*-(alquil)estirenos  $\beta$ -arilsustituídos, analizamos la evolución de los sustratos de partida **1** y la formación de **3** a lo largo del tiempo. Para ello, sería preferible partir de (*Z*)-**1**. Estos sustratos nos fueron imposibles de sintetizar por una vía directa, y a pesar de intentarlo con numerosas metodologías descritas, no conseguimos obtener los isómeros *Z* puros. Sin embargo, tras cromatografía de columna a partir de la mezcla (*E/Z*)-**1b**, se consiguió aislar una fracción del isómero *Z*.

Así, para analizar el avance de la reacción se partió de (*Z*)-**1b** y se fue parando la reacción a intervalos determinados de tiempo, analizando en el <sup>1</sup>H-RMN las proporciones *E/Z* del reactivo de partida que quedaba sin reaccionar, así como el benzofulveno **3b** que se estaba formando (Tabla 1.3.6.). En presencia del catalizador de oro(I) y transcurridos 20 min de reacción, se obtuvo **3b** con una conversión del 22% quedando sin reaccionar **1b** en una proporción (*E/Z* ~ 1/2) (entrada 1). Pasados 40 min, la conversión aumentó al 78%, y pudo observarse como la proporción del isómero *Z* disminuyó ligeramente (*E/Z* = 1,5/1) (entrada 2). Transcurrida 1 h se obtuvo **3b** con una conversión del 98% quedando trazas del isómero (*E*)-**1b** (entrada 3). Finalmente, a las 2 h la conversión fue completa consiguiéndose **3b** como un único diastereoisómero y un rendimiento del 81% (entrada 4).

**Tabla 1.3.6** Cicloisomerización de (*Z*)-**1b**.

| Entrada | t (min) | Conv. (%) <sup>[a]</sup> | ( <i>E</i> )- <b>1</b> /( <i>Z</i> )- <b>1</b> / <b>3</b> <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[c]</sup> |
|---------|---------|--------------------------|--|-------------------------|
| 1       | 20      | 22                       | 1,3 / 2,6 / 1  | — <sup>[d]</sup>        |
| 2       | 40      | 78                       | 1,5 / 1 / 9  | — <sup>[d]</sup>        |
| 3       | 60      | 98                       | 1 / 0 / 18   | — <sup>[d]</sup>        |
| 4       | 120     | 100                      | 0 / 0 / 1  | 81                      |

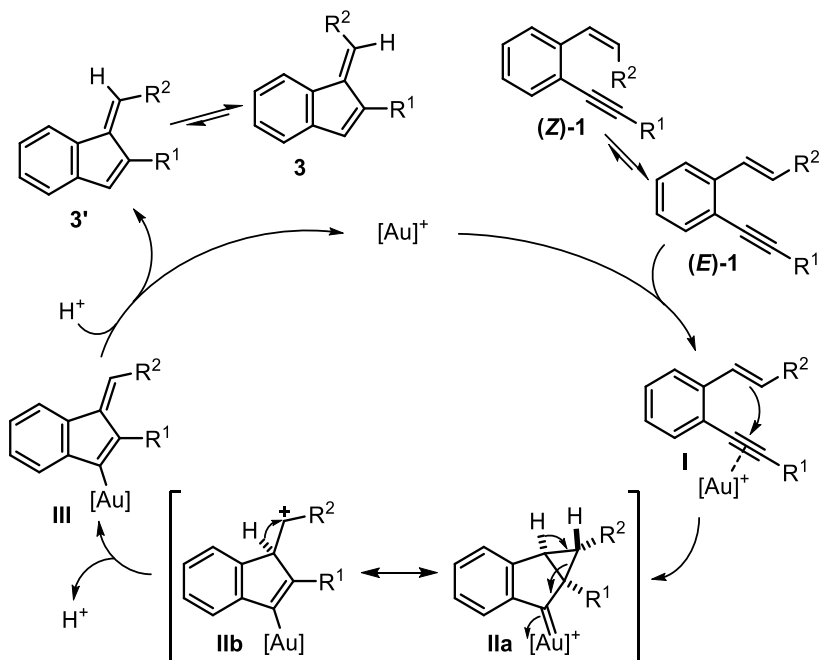
<sup>[a]</sup>Conversión global determinada en el crudo de reacción referido a (*E/Z*)-**1b**. <sup>[b]</sup>Relación entre (*E*)-**1b**, (*Z*)-**1b** y **3b** en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Rendimiento de **3b** determinado por patrón interno CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (1M) en el <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>[d]</sup>No determinado.

Este análisis parece confirmar la isomerización del isómero *Z* al isómero *E* según avanza la reacción, mientras sobre el isómero *E* tiene lugar la reacción de cicloisomerización que da lugar al benzofulveno **3**, ya que se ha observado que

aun partiendo exclusivamente de la olefina (*Z*)-**1b**, en el medio de reacción aparece el isómero *E*.

### 1.3.5. Propuesta mecanística de la reacción

Considerando los resultados obtenidos en las reacciones de cicloisomerización de los *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -arilsustituídos **1**, y teniendo en mente los últimos estudios del seguimiento de la reacción a partir de (*Z*)-**1**, elaboramos la propuesta mecanística que se explica a continuación (Esquema 1.16).



**Esquema 1.16**

La reacción se iniciaría con la coordinación del complejo cationico de Au(I) al triple enlace de (*E*)-**1** generando el intermedio **I**. En el caso de partir de mezclas *E/Z* o del *o*-(alquinil)estireno (*Z*)-**1** se produciría, en primer lugar, la isomerización competitiva del isómero *Z* en el *E*. Una vez formado el intermedio **I**, se produciría el ataque de la olefina al triple enlace activado mediante una ciclación formal 5-*endo*, dando lugar a la formación de un anillo de cinco miembros. Así, se generaría un intermedio de reacción que podría ser representado como un híbrido entre el ciclopropil carbeno de oro(I) **IIa** y el carbocatión **IIIb**. Independientemente de la forma **IIa** o **IIIb** que más contribuya

al intermedio, a continuación, tendría lugar la eliminación de un protón, generando **III**, que tras el proceso de protodesmetalación proporcionaría los benzofulvenos **diast-3**. El hecho que tenga lugar esa isomerización inicial explica que el benzofulveno se obtenga como un único diastereoisómero. Para los casos en los que la isomerización de la olefina en el *o*-(alquil)estireno sea más lenta que el ataque de la olefina al triple enlace activado, competiría el ataque de la olefina *Z* al alquino en (*Z*)-**1**, lo que daría lugar a las mezclas de diastereoisómeros. Además hay que tener en cuenta, que el benzofulveno **diast-3** que se forma inicialmente puede no ser configuracionalmente estable en el medio de reacción y, con el tiempo, se produce su isomerización en el otro isómero geométrico **3**. En el caso de los sustratos que presentan un grupo fenilo en el triple enlace esta isomerización de **diast-3** a **3** es tan rápida que, probablemente, tenga lugar en el medio de reacción y no dé tiempo a detectarlo, sin embargo, cuando el resto es *n*-butilo hemos podido observar posteriormente dicha isomerización.

#### 1.3.6. Conclusiones

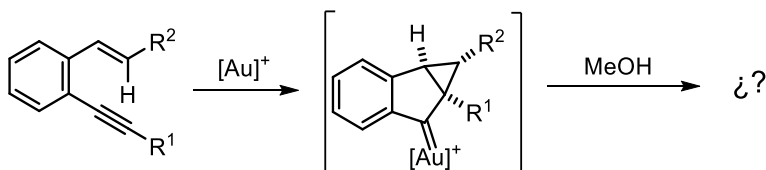
Para finalizar este apartado, se puede concluir que ha sido posible sintetizar una amplia variedad de benzofulvenos **3**, con buenos rendimientos, a través de una cicloisomerización *5-endo* empleando *o*-(alquil)estirenos  $\beta$ -arilsustituídos como precursores.

Además, se ha demostrado que esta cicloisomerización es diastereoselectiva, ya que se favorece la formación de un diastereoisómero del benzofulveno respecto al otro, independientemente de la estereoquímica de la olefina de partida. A partir de los resultados encontrados se puede concluir que, en primer lugar, la olefina *Z* se isomeriza a la *E* y, después, se produce la ciclación *5-endo*. Para algunos sustratos la reacción de cicloisomerización no es completamente estereoselectiva dando como resultado los benzofulvenos como mezclas de diastereoisómeros. Esto sucede con aquellos sustratos en los que la reacción de ciclación es más rápida que la isomerización del isómero *Z* en el *E*, hecho que puede ser debido al tipo de sustituyente de la olefina o también puede encontrarse favorecido por el calor. Además, se ha demostrado la isomerización posterior del diastereoisómero **diast-3** en **3** cuando el alquino presenta un grupo alquílico, lo cual también puede ayudar a explicar la obtención de los benzofulvenos finales como mezclas de diastereoisómeros en algunos casos.

## 1.4. REACCIONES DE METOXICICLACIÓN DE *o*-(ALQUINIL)ESTIRENOS $\beta$ -MONOSUSTITUIDOS: SÍNTESIS DE INDENOS METOXIFUNCIONALIZADOS

### 1.4.1. Objetivo

Considerando el comportamiento de los *o*-(alquinil)estirenos, estudiados con anterioridad en nuestro grupo de investigación, en presencia de un nucleófilo externo, tal como metanol, y un sistema catalítico de oro(I) (ver Apartado C, pág.58), a continuación se planteó estudiar la reactividad de los *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -monosustituídos bajo esas condiciones (Esquema 1.17)



Asimismo, también nos propusimos como objetivo estudiar con detalle la estereoselectividad del posible proceso de metoxiciclación y comprobar la influencia de la estereoquímica de los sustratos de partida.

### 1.4.2. Metoxiciclación de $\beta$ -aril *o*-(alquinil)estirenos 1

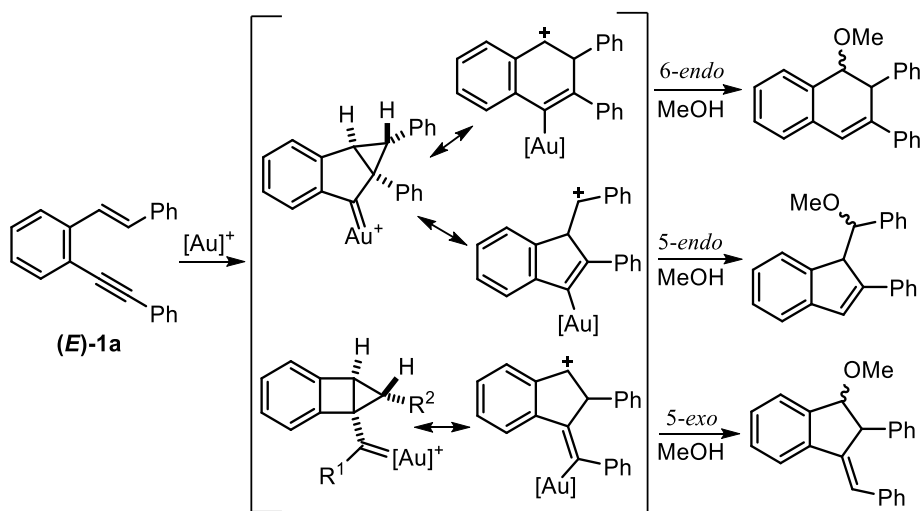
#### 1.4.2.1 *Resultados preliminares*

Para abordar el objetivo propuesto se eligió como sustrato modelo el  $\beta$ -aril *o*-(alquinil)estireno (*E*)-**1a**, que presenta grupos fenilo tanto en la posición  $\beta$  de la olefina como en el triple enlace. El tratamiento de (*E*)-**1a** con cantidades catalíticas de IPrAuNTf<sub>2</sub>, en presencia de metanol, podría dar lugar, considerando el intermedio propuesto en el apartado 1.3, a tres posibles productos de reacción (Esquema 1.18).

El ataque de la olefina al triple enlace activado por el centro metálico podría generar el intermedio ciclopropil carbeno de oro propuesto procedente de un cierre *endo*, el cual podría evolucionar tras el ataque del metanol a productos metoxifuncionalizados que derivarían de ciclaciones formales 6-*endo* ó 5-*endo*. O bien, podría generarse el intermedio procedente de una ciclación 5-*exo*, al que un posterior ataque del metanol daría lugar a los productos correspondientes. Recordando los antecedentes del grupo con los *o*-(alquinil)estirenos  $\beta,\beta$ -disustituídos, la ruta más favorable era la 5-*endo* que daba lugar a metoxi(alquil)indenos, lo cual se podría justificar por la mayor contribución del

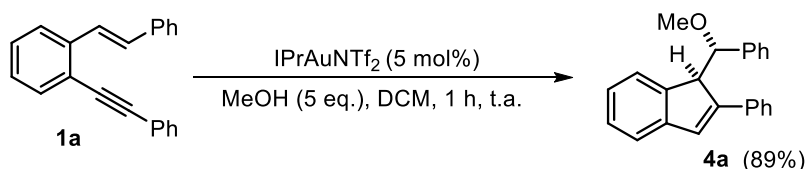


carbocatión terciario altamente estabilizado. Pero ahora, en el caso de los *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -arilsustituídos, la estabilidad de los carbocationes derivados de los tres modos posibles de ciclación planteados sería similar, ya que se trataría de carbocationes bencílicos secundarios en todos los casos. También habría que considerar que el producto derivado de la ciclación 6-*endo* podría evolucionar por eliminación competitiva de un protón, antes de ser atacado por el metanol, generando un derivado de naftaleno.



Esquema 1.18

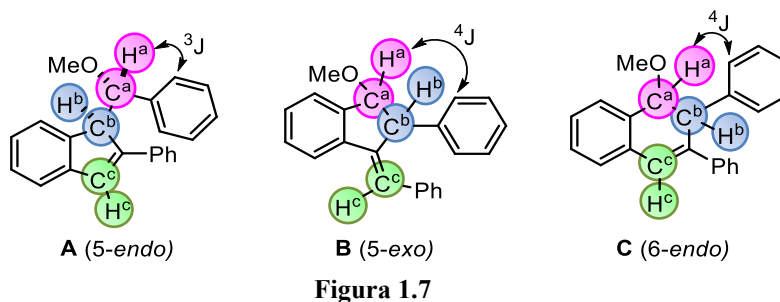
Se ensayaron en primera instancia las condiciones óptimas descritas para la síntesis de los benzofulvenos **3** con metanol en el medio. Así, el tratamiento de (*E*)-**1a** con cantidades catalíticas de IPrAuNTf<sub>2</sub> y 5 eq. de metanol, en DCM como disolvente a t.a. y durante una hora, dio como resultado el indeno metoxifuncionalizado **4a** como un único diastereoisómero, el cual se aisló con un 89% de rendimiento (Esquema 1.19).



Esquema 1.19

Mediante el análisis de los espectros bidimensionales de RMN elucidamos que, de los tres posibles productos metoxiciclados, el producto obtenido **4a** era el derivado de la ciclación formal 5-*endo*. Teniendo en cuenta el <sup>1</sup>H, el <sup>13</sup>C y el

HSQC podemos asignar los protones y carbonos más representativos en las posibles estructuras que aparecen en la Figura 1.7.



Así, sabemos que el carbono alifático más desapantallado, por su proximidad al grupo metoxi, sería el C<sup>a</sup> el cual correlaciona con el H<sup>a</sup>, que es uno de los protones alifáticos con multiplicidad de doblete. Una vez identificado el H<sup>a</sup>, se pudo observar en el espectro de HMBC, una señal de correlación entre H<sup>a</sup> y los carbonos aromáticos en *orto* de uno de los grupos fenilo. La única estructura en la que aparecería dicha señal sería en la estructura **A**, ya que la distancia de la correlación en esta estructura sería de 3 enlaces, mientras que para las estructuras **B** y **C** sería de 4 enlaces, y, por lo tanto, no observable en dicho espectro. De esta manera confirmamos que el producto **4a** obtenido en la metoxiciclación de **1a** es la estructura **A** (5-*endo*). Con respecto a la estereoquímica del diastereoisómero obtenido como único producto, esta fue asignada inicialmente en base a la bibliografía descrita.<sup>34</sup>

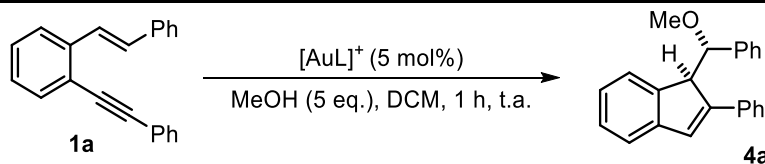
#### 1.4.2.2. Optimización del proceso

Considerando el resultado preliminar obtenido se decidió estudiar el efecto de distintos catalizadores de oro(I) sobre la metoxiciclación del sustrato (*E*)-**1a** (Tabla 1.4.1).

En un primer ensayo se hizo reaccionar (*E*)-**1a** con Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> y metanol, en DCM como disolvente, a t.a. y durante 1 h. Bajo estas condiciones se obtuvo el 1-(1- $\alpha$ -metoxibencil)-1*H*-indeno **4a**, aunque la conversión fue del 76% (entrada 1). Un resultado similar fue obtenido usando como sistema catalítico Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub>, el cual había sido utilizado en las reacciones de metoxiciclación sobre *o*-(alquinil)estirenos  $\beta,\beta$ -disustituídos, aunque en este caso la conversión fue únicamente del 66% (entrada 2). Utilizando un sistema catalítico con un ligando fosfito se logró aumentar la conversión hasta un 97% (entrada 3), consiguiéndose conversiones completas al emplear complejos que

presentan como ligandos fosfinas biarílicas impedidas estéricamente como XPhos, BrettPhos y JohnPhos (entradas 4–6).

**Tabla 1.4.1** Estudio de las condiciones de reacción para la metoxiciclación de (*E*)-**1a**<sup>[a]</sup>



| Entrada          | Catalizador  | Conversión (%) <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[b]</sup> |
|------------------|--|-------------------------------|-------------------------|
| 1                | Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>  | 76                            | 51                      |
| 2                | Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>   | 66                            | 54                      |
| 3                | [(3,5- <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ] <sub>3</sub> PAuCl/AgNTf <sub>2</sub> | 97                            | 65                      |
| 4                | XPhosAuNTf <sub>2</sub>  | 100                           | 76                      |
| 5                | BrettPhosAuNTf <sub>2</sub>  | 100                           | 62                      |
| 6                | JohnPhosAuNTf <sub>2</sub>   | 100                           | 84                      |
| 7                | IPrAuNTf <sub>2</sub>  | 100                           | 89                      |
| 8 <sup>[c]</sup> | IPrAuNTf <sub>2</sub>  | 100                           | 84                      |
| 9                | IPrAuCl/AgNTf <sub>2</sub>   | 100                           | 63                      |
| 10               | IPrAuCl/AgSbF <sub>6</sub>   | 100                           | 79                      |
| 11               | IPrAuCl/AgBF <sub>4</sub>  | 100                           | 86                      |
| 12               | IPrAuCl/AgOTs  | 100                           | 84                      |

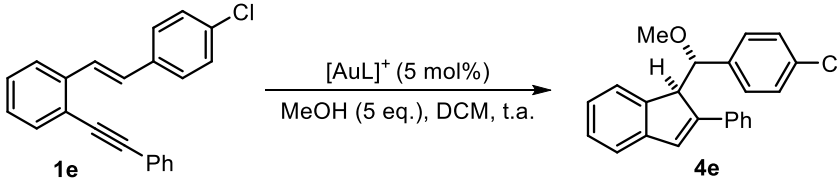
<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,1 mmol de *o*-alquinilestireno (*E*)-**1a**, 5 mol% de catalizador, MeOH (5 eq.) en DCM (1 mL), durante 1 h a t.a. <sup>[b]</sup>La conversión y el rendimiento se determinaron mediante patrón interno CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (1 M) en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Reacción llevada a cabo con 2,5 mol% de catalizador. XPhos = 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo. BrettPhos = 2-(Diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo. JohnPhos = (2-Di-*t*-butilfosfino)bifenilo. IPr = 1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno.

Los mejores resultados se obtuvieron utilizando el complejo IPrAuNTf<sub>2</sub>, que posee un ligando con una mayor capacidad  $\sigma$ -donora y un contranión Tf<sub>2</sub>N<sup>-</sup> débilmente coordinante, lográndose un rendimiento del 89% (entrada 7). Además, la carga del catalizador también pudo disminuirse a la mitad a costa de una muy ligera pérdida de rendimiento (entrada 8). Se estudiaron una pequeña selección de sales de plata para comprobar el efecto de la presencia de plata o del contranión en la reacción, y si suponía alguna mejora en el rendimiento o modificación en la estereoselectividad. Con las sales utilizadas se lograron conversiones completas, aunque los rendimientos no mejoraron con respecto al 89% conseguido con el IPrAuNTf<sub>2</sub> (entradas 9–12). En todos los ensayos

realizados únicamente se obtuvo el metoxiindeno **4a** y, en todos los casos, el mismo diastereoisómero.

En segundo lugar, se realizó un breve estudio de diferentes catalizadores sobre el sustrato (*E*)-**1e**, que presenta un grupo aromático más pobre (4-clorofenilo) en la posición  $\beta$  de la olefina (Tabla 1.4.2).

**Tabla 1.4.2** Estudio de las condiciones de reacción para la metoxiciclación de (*E*)-**1e**<sup>[a]</sup>



| Entrada | Catalizador  | t (h)             | Conversión (%) <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[b]</sup> |
|---------|--|-------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 1       | IPrAuNTf <sub>2</sub>  | 1                 | 100                           | 82                      |
| 2       | Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>  | 16                | 65                            | 55                      |
| 3       | [(3,5- <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ] <sub>3</sub> PAuCl/AgNTf <sub>2</sub> | 16 <sup>[c]</sup> | 100                           | 78                      |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,1 mmol de *o*-alquinilestireno (*E*)-**1e**, 5 mol% de catalizador, MeOH (5 eq.) en DCM (1 mL), a t.a. <sup>[b]</sup>La conversión y el rendimiento se determinaron mediante patrón interno CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (1 M) en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Cuando la reacción se lleva a cabo durante 1 h la conversión es del 33%.

Para este sustrato (*E*)-**1e** se observó una mayor influencia de los ligandos del catalizador en la velocidad de reacción. Cuando se llevó a cabo la reacción bajo las condiciones óptimas descritas para la obtención de **4a**, se obtuvo estereoselectivamente **4e** con un rendimiento del 82% (entrada 1). Empleando un complejo con un ligando fosfina, con un carácter  $\sigma$ -donor menor que los carbenos *N*-heterocíclicos, la reacción no es completa incluso aumentando el tiempo a 16 h (entrada 2). Por otro lado, en la prueba realizada con el sistema catalítico que presenta un ligando fosfito fueron necesarias 16 h para alcanzar conversión completa (entrada 3).

Tras estos estudios de optimización se concluyó que las condiciones óptimas para la reacción de metoxiciclación, tanto de **1a** como de **1e**, son el empleo de IPrAuNTf<sub>2</sub> y metanol, en DCM como disolvente a t.a.

#### 1.4.2.3. Alcance de la reacción

Habiendo establecido las condiciones óptimas para la síntesis de los indenos metoxifuncionalizados **4a** y **4e**, se procedió a ensayar el comportamiento del resto de los *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -monosustituídos **1** preparados.

En primer lugar, se estudió el alcance de la reacción para los sustratos  $\beta$ -aril monosustituidos **1a-f,k-o,s-v**, en todos los casos como isómeros geométricos puros *E*. Así, fue posible sintetizar una familia de indenos metoxifuncionalizados **4** con buenos rendimientos y de forma diastereoespecífica en la mayoría de los casos (Tabla 1.4.3).

**Tabla 1.4.3** Síntesis de los metoxiindenos **4** a partir de los *o*-(alquini)estirenos (*E*)-**1**<sup>[a]</sup>

| Entrada           | <b>1</b>  | R                                       | Ar                                 | <b>4</b>  | r.d. <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[c]</sup> |
|-------------------|-----------|---|------------------------------------|-----------|---------------------|-------------------------|
| 1                 | <b>1a</b> | Ph                                      | Ph                                 | <b>4a</b> | >20/1               | 93                      |
| 2                 | <b>1b</b> | Ph                                      | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | <b>4b</b> | >20/1               | 86                      |
| 3                 | <b>1c</b> | Ph                                      | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>4c</b> | 16/1                | 86                      |
| 4                 | <b>1d</b> | Ph                                      | 1-Naftil                           | <b>4d</b> | >20/1               | 91                      |
| 5                 | <b>1e</b> | Ph                                      | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | <b>4e</b> | >20/1               | 85                      |
| 6                 | <b>1f</b> | Ph                                      | 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   | <b>4f</b> | >20/1               | 88                      |
| 7                 | <b>1k</b> | <i>n</i> -Bu                            | Ph                                 | <b>4k</b> | >20/1               | 91                      |
| 8                 | <b>1l</b> | <i>n</i> -Bu                            | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | <b>4l</b> | >20/1               | 75                      |
| 9 <sup>[d]</sup>  | <b>1m</b> | <i>n</i> -Bu                            | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>4m</b> | 9/1                 | 70                      |
| 10                | <b>1n</b> | <i>n</i> -Bu                            | 1-Naftil                           | <b>4n</b> | >20/1               | 88                      |
| 11 <sup>[e]</sup> | <b>1o</b> | <i>n</i> -Bu                            | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | <b>4o</b> | >20/1               | 74 <sup>[f]</sup>       |
| 12                | <b>1s</b> | <i>c</i> -Pr                            | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | <b>4s</b> | >20/1               | 90                      |
| 13 <sup>[e]</sup> | <b>1t</b> | <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> | Ph                                 | <b>4t</b> | >20/1               | 82                      |
| 14                | <b>1u</b> | 3-Th <sup>[c]</sup>                     | Ph                                 | <b>4u</b> | >20/1               | 87                      |
| 15                | <b>1v</b> | SPh                                     | Ph                                 | <b>4v</b> | >20/1               | 90                      |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol de *o*-alquiniestireno **1**, 2,5 mol% de catalizador, MeOH (5 eq.) en DCM (1 mL), a t.a. <sup>[b]</sup>Relación de diastereoisómeros determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción.

<sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a los sustratos de partida **1**. <sup>[d]</sup>Relación de isómeros de partida en **1m** *E/Z* = 9/1. <sup>[e]</sup>Tiempo de reacción: 16 h (**1o**) y 48 h (**1t**). <sup>[f]</sup>Se observan subproductos derivados de la reacción competitiva de ataque del MeOH al alquino.

Se ha demostrado que este proceso tolera la presencia de diferentes sustituyentes en el triple enlace, ya sean (hetero)aromáticos (entradas 1–6 y 14), cicloalqueno (entrada 13), ariltio (entrada 15) y alquílicos lineales (entradas 7–11) o cíclicos (entrada 12). Con respecto a la sustitución en la posición  $\beta$  de la olefina, el resto aromático puede ser grupos fenilo, *p*-tolilo o 1-naftilo (entradas 1, 2, 4, 7, 8, 10, 12–15) dando lugar a los correspondientes indenos **4a,b,d,k,l,n,s-v**, como un único diastereoisómero en todos los casos. La reacción también es compatible con grupos electrónicamente ricos, como el 4-metoxifenilo (entradas 3 y 9), así como con grupos electrónicamente más pobres (entradas 5, 6 y 11). Puede apreciarse una ligerísima pérdida de la estereoselectividad en el caso de **4c**, aunque cuando se partió de **1m**, también con un grupo 4-metoxifenilo en  $\beta$  pero con un butilo en el triple enlace, con una proporción  $E/Z = 9/1$ , se obtuvo el producto **4m** conservando la misma proporción (9/1) de diastereoisómeros. En todos los casos estudiados, se obtuvieron los metoxiindenos con buenos rendimientos y de forma selectiva, excepto en el caso del sustrato **1o** cuya reacción dio lugar a la formación de subproductos derivados del ataque competitivo del metanol al triple enlace (entrada 11).

En segundo lugar, se estudió el alcance de la reacción para los *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -arilsustituídos **1**, pero preparados como mezclas de isómeros geométricos  $E/Z$ . El objetivo era comprobar la influencia de la estereoquímica de los sustratos de partida sobre el transcurso estereoquímico de la reacción. Aunque también se pretendía llevar a cabo la reacción de metoxiciclación sobre los *o*-(alquinil)estirenos ( $Z$ )-**1**, debido a la dificultad de obtener estos sustratos como isómeros  $Z$  puros, para la mayoría de los compuestos de partida solamente se consiguió partir de mezclas enriquecidas en la olefina  $Z$  o de mezclas 1/1 (Tabla 1.4.4).

Los *o*-(alquinil)estirenos **1a,b**, como mezclas de isómeros ( $E/Z = 1/1$ ), dieron lugar a los correspondientes indenos metoxifuncionalizados **4a,b** con muy buenos rendimientos y como mezcla de diastereoisómeros en proporción 1/1 (entradas 1 y 2). La reacción con mezclas enriquecidas en la olefina  $Z$  para **1c,e** ( $E/Z = 1/8$ ), dio como resultado la formación de **diast-4c** con una r.d.  $\sim 5/1$  y un rendimiento del 78% (entrada 3), mientras que la formación de **diast-4e** tuvo lugar con una r.d.  $\sim 8/1$  y un rendimiento del 80% (entrada 4).

Empleando los sustratos **1g-i** que presentan sustitución en posición *orto* o *meta* del anillo aromático de la olefina, pudimos observar que la reacción también fue prácticamente diastereoespecífica (entradas 5–7). En los casos en

los que el sustituyente era un cloro, la reacción tuvo que ser calentada a reflujo en DCE durante 1h para conseguir una conversión completa, debido posiblemente tanto a los impedimentos estéricos como efectos electrónicos. Cabe también señalar la formación de subproductos derivados del ataque competitivo del metanol al triple enlace en la metoxiciclación de **1i**.

**Tabla 1.4.4** Síntesis de los indenos metoxifuncionalizados **4** y/o **diast-4** a partir de los *o*-(alquini)estirenos **1** como mezclas de isómeros (*E/Z*)<sup>[a]</sup>

| Entrada           | <b>1</b>  | R            | Ar   | <i>E/Z</i> | <b>4</b>        | r.d. <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[c]</sup> |
|-------------------|-----------|--------------|--|------------|-----------------|---------------------|-------------------------|
| 1                 | <b>1a</b> | Ph           | Ph   | 1/1        | <b>4a</b>       | 1/1                 | 86                      |
| 2                 | <b>1b</b> | Ph           | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | 1/1        | <b>4b</b>       | 1/1                 | 93                      |
| 3                 | <b>1c</b> | Ph           | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                   | 1/8        | <b>diast-4c</b> | 5/1                 | 78                      |
| 4                 | <b>1e</b> | Ph           | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | 1/8        | <b>diast-4e</b> | 8/1                 | 80                      |
| 5                 | <b>1g</b> | Ph           | 3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                   | 6/1        | <b>4g</b>       | 5/1                 | 83                      |
| 6 <sup>[d]</sup>  | <b>1h</b> | Ph           | 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | 1/1        | <b>4h</b>       | 1/1                 | 77                      |
| 7 <sup>[d]</sup>  | <b>1i</b> | Ph           | 2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | 1/1        | <b>4i</b>       | 1,5/1               | 73 <sup>[e]</sup>       |
| 8 <sup>[d]</sup>  | <b>1j</b> | Ph           | 3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 1/1        | <b>4j</b>       | 1/1                 | 88                      |
| 9                 | <b>1k</b> | <i>n</i> -Bu | Ph   | <1/20      | <b>diast-4k</b> | >20/1               | 87                      |
| 10                | <b>1l</b> | <i>n</i> -Bu | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | 1/1        | <b>4l</b>       | 1/1                 | 90                      |
| 11 <sup>[f]</sup> | <b>1m</b> | <i>n</i> -Bu | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                   | 1/1        | <b>4m</b>       | 1/1                 | 80                      |
| 12 <sup>[g]</sup> | <b>1o</b> | <i>n</i> -Bu | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | <1/20      | <b>diast-4o</b> | >20/1               | 88                      |
| 13                | <b>1p</b> | <i>n</i> -Bu | 3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                   | 1/7        | <b>diast-4p</b> | 10/1                | 82                      |
| 14 <sup>[d]</sup> | <b>1q</b> | <i>n</i> -Bu | 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | 1/6        | <b>diast-4q</b> | >20/1               | 90                      |
| 15 <sup>[d]</sup> | <b>1r</b> | <i>n</i> -Bu | 2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | 1/3        | <b>diast-4r</b> | 5/1                 | 63                      |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol de *o*-alquiniestireno **1**, 2,5 mol% de catalizador, MeOH (5 eq.) en DCM (1 mL) a t.a. durante 1 h. <sup>[b]</sup>Relación de diastereoisómeros determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a los sustratos de partida **1**. <sup>[d]</sup>Reacciones llevadas a cabo en DCE a reflujo (80 °C) durante 1 h. <sup>[e]</sup>Subproductos derivados del ataque competitivo del MeOH al triple enlace. <sup>[f]</sup>Reacción llevada a cabo con otros catalizadores: Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (50% de conversión) y [(3,5-*t*-Bu)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sub>3</sub>]<sub>3</sub>PAuCl/AgNTf<sub>2</sub> (0% de conversión). <sup>[g]</sup>Tiempo de reacción: 3 h.

La reacción también es compatible con grupos aromáticos disustituídos como el *o*-(alquinil)estireno **1j**, el cual dio lugar al indeno **4j** con un rendimiento del 88%, tras un calentamiento a 80 °C en DCE durante 1h, debido a la baja conversión cuando la reacción se llevó a cabo a t.a. (entrada 8).

Por otra parte, cuando el sustituyente del triple enlace es un grupo butilo, en el caso de (*Z*)-**1k** se obtuvo el otro diastereoisómero **diast-4k** con un rendimiento del 87% (entrada 9). La obtención de **4l** y **4m** como mezcla de diastereoisómeros en proporción  $\sim 1/1$ , se llevó a cabo partiendo de **1l** y de **1m** (*E/Z*  $\sim 1/1$ ), respectivamente (entradas 10 y 11). Con este último sustrato, también realizamos unas pruebas con otros catalizadores tales como  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  y  $[(3,5\text{-}t\text{-Bu})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_3]_3\text{PAuCl/AgNTf}_2$ , pero en ambos casos, las conversiones de **1m** no fueron completas, comprobándose nuevamente que el catalizador elegido  $\text{IPrAuNTf}_2$  es el más eficaz para las metoxiciclaciones sobre este tipo de *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -monosustituídos.

Sorprendentemente, la reacción de metoxiciclación para (*Z*)-**1o**, que presenta un grupo butilo en el triple enlace y un grupo *p*-clorofenilo como sustituyente de la olefina, fue más rápida que partiendo de (*E*)-**1o**, debido probablemente a la no competencia de la reacción lateral de ataque del metanol al triple enlace, consiguiéndose a las 3 h el otro diastereoisómero **diast-4o** con un rendimiento del 88% (entrada 12).

También fue posible la síntesis de los indenos metoxifuncionalizados **diast-4p** y **diast-4q** que, además de presentar el resto butilo en el triple enlace, poseen en la posición  $\beta$  de la olefina un resto aromático sustituido en posición *meta*. Cuando ese sustituyente es un grupo metoxi se obtiene, con un rendimiento del 82%, **diast-4p** con una r.d.  $\sim 10/1$  partiendo de **1p** como mezcla (*E/Z* = 1/7) (entrada 13). Sin embargo, cuando el sustituyente es 3-clorofenilo, es necesario calentar a 80 °C durante 1 h, lo cual probablemente provoca la pérdida de estereoespecificidad, obteniéndose **diast-4q** con un rendimiento del 90% y como un único diastereoisómero (entrada 14).

Finalmente, la metoxiciclación del sustrato **1r**, con sustitución en *orto* en el resto aromático de la olefina, dio como resultado, tras calentamiento a 80 °C, el producto **diast-4r** con una r.d.  $\sim 5/1$  partiendo de una mezcla enriquecida en el isómero *Z* de (*E/Z* = 1/3) (entrada 15).

En la mayoría de los casos, la reacción de metoxiciclación para los *o*-(alquinil)estirenos **1** es diastereoespecífica, es decir, la estereoinformación se transfiere totalmente de los sustratos de partida a los productos finales **4**. Sin embargo, observamos un ligera pérdida de esta estereoespecificidad cuando los



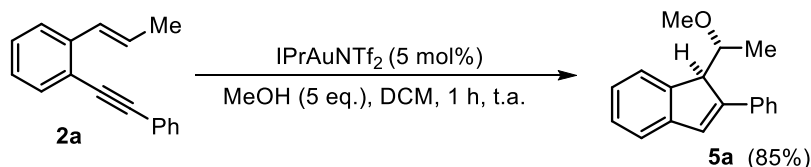
sustratos presentan sustituyentes arílicos ricos en posición  $\beta$ , debido probablemente a la mayor contribución de la forma carbocatiónica intermedia (se explica a continuación en el Esquema 1.22). Por otra parte, en aquellos casos en que es necesario calentar la reacción, se podría favorecer una isomerización competitiva de la olefina de partida lo que podría explicar en algún caso la pérdida de una completa estereoespecificidad.

### 1.4.3. Metoxiciclación de $\beta$ -alquil *o*-(alquinil)estirenos 2

#### 1.4.3.1 *Resultados preliminares*

Una vez estudiada la reacción de metoxiciclación de los *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -arilsustituídos **1**, se planteó sustituir el resto aromático localizado sobre la olefina por un grupo alquílico. De manera análoga a los *o*-(alquinil)estirenos **1**, se planteó estudiar la reacción de metoxiciclación de los *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -alquil sustituidos **2**, tanto partiendo de los isómeros *E* como de mezclas de isómeros geométricos, para comprobar la influencia del resto alquílico en la regio y en la estereoselectividad de la reacción.

Se tomó como sustrato modelo el (*E*)-**2a**, que presenta un grupo metilo en la posición  $\beta$  de la olefina, y se llevó a cabo la reacción de metoxiciclación bajo las condiciones descritas para los sustratos  $\beta$ -arilsustituídos **1**. El empleo de cantidades catalíticas de IPrAuNTf<sub>2</sub> y 5 eq. de metanol, en DCM como disolvente a t.a. y durante una hora, dio como resultado el indeno metoxifuncionalizado **5a** como un único diastereoisómero y con un rendimiento del 85% (Esquema 1.20).

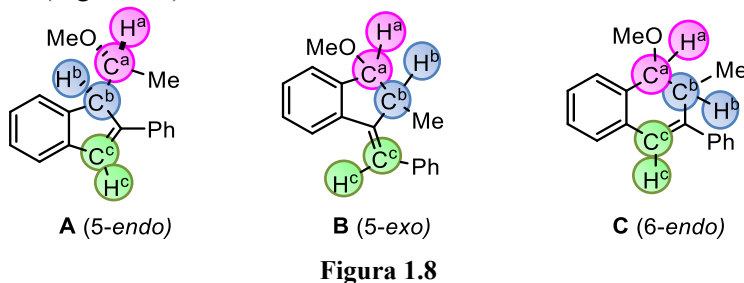


**Esquema 1.20**

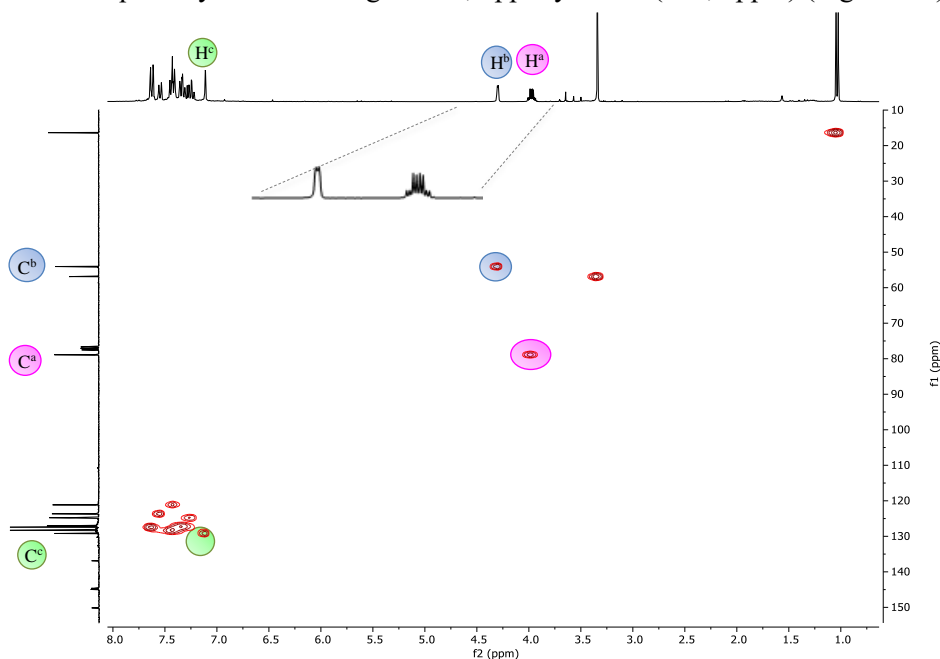
#### 1.4.3.2 *Determinación de la estructura y la estereoquímica*

En primera instancia se consideró que el producto **5a** presentaba la misma estructura que los productos metoxiciclados **4**, es decir, derivados de una ciclación formal 5-*endo*. Sin embargo, la regioselectividad de la reacción con estos sustratos tampoco es evidente debido a que, en este caso, tanto el producto derivado de una ciclación 6-*endo* como el derivado de una 5-*exo* podrían estar más favorecidos al encontrarse la carga positiva de la forma carbocatiónica

intermedia localizada sobre un carbono bencílico, en vez de sobre un carbono alquílico como sucede en el carbocatión procedente de una ciclación 5-*endo*. Y así, considerando el Esquema 1.8 comentado anteriormente, la reacción de metoxiciclación sobre el *o*-(alquil)estireno  $\beta$ -alquil sustituido **2a** podría dar lugar a los tres posibles productos cuyas estructuras se representan a continuación (Figura 1.8).



Por lo tanto, para determinar la estructura del producto obtenido tuvimos que recurrir al análisis de los espectros bidimensionales de **5a**. Con ayuda del espectro HSQC asignamos cada protón con su correspondiente carbono. Así, el protón con multiplicidad de cuatriplete ( $H^a$ ) correlaciona con el carbono más desapantallado por cercanía al grupo metoxi ( $C^a$ ). De igual manera, que el protón doblete y el carbono CH más apantallado son los denominados  $H^b$  y  $C^b$ , mientras que  $H^c$  y  $C^c$  son el singlete a 7,1 ppm y el CH (128,5 ppm) (Figura 1.9)



**Figura 1.9** Espectro HSQC de **5a**

Teniendo en cuenta dicha información, en la estructura **A** el C<sup>a</sup> se encontraría unido al grupo metoxi y al H<sup>a</sup> el cual es un cuatriplete. Sin embargo, en las estructuras **B** y **C**, el H<sup>a</sup> presentaría multiplicidad de doblete en vez de cuatriplete que es lo que se observa en los espectros. Dicho lo cual, con estos resultados podemos corroborar que el producto **5a** se corresponde con la estructura **A** procedente de una ciclación *5-endo*, al igual que ocurriría con los sustratos  $\beta$ -arilsustituídos. Del mismo modo que con los productos **4** la estereoquímica relativa de los metoxiindenos se supone en base a la bibliografía previa.

#### 1.4.3.3 Alcance de la reacción

Y así, el tratamiento de los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -alquil sustituidos **2a-f,j-l,o,p** con cantidades catalíticas del complejo catiónico de oro IPrAuNTf<sub>2</sub>, bajo las condiciones óptimas de reacción, permitió obtener los correspondientes indenos metoxifuncionalizados **5a-f,j-l,o,p** con buenos rendimientos (Tabla 1.4.5).

Respecto al sustituyente del triple enlace en el sustrato de partida se pueden emplear *o*-(alquínil)estirenos que poseen un grupo aromático (entradas 1–10) o un grupo alquílico tal como *n*-butilo (entradas 11–14) o ciclopropilo (entradas 15 y 16).

Teniendo en cuenta la sustitución de la olefina, ésta puede poseer restos alifáticos lineales como metilo (entradas 1, 2, 11 y 12), propilo (entrada 3 y 16), butilo (entrada 4 y 15) y hexilo (entradas 5 y 6), o de cadena ramificada (entrada 9). En este último caso, el ataque del metanol al triple enlace compitió con la formación de **5f**, debido posiblemente a los impedimentos estéricos del grupo isopropilo que dificulta el ataque del metanol al C <sub>$\beta$</sub>  de la olefina, obteniéndose a las 16 h de reacción el producto metoxiciclado **5f** (r.d. > 20/1) vs. el producto de adición con una relación ~ 1,2/1, y con un rendimiento del 35%. Es reseñable que el proceso también es compatible con la presencia de un sustituyente ciclopropilo tanto en la posición olefínica (entradas 7, 8, 13 y 14) como en el triple enlace (entradas 15 y 16). En estos casos, se obtienen los correspondientes productos metoxiciclados **5e**, **5l**, **5o** y **5p** de forma regioselectiva, aún considerando que, a priori, podría haber competido el ataque del metanol al ciclopropilo con la consiguiente apertura del ciclo para los sustratos **2e** y **2l**.

**Tabla 1.4.5** Síntesis de los indenos metoxifuncionalizados **5a-f,j-l,o,p** a partir de los *o*-(alquil)estirenos **2**<sup>[a]</sup>

| Entrada           | <b>2</b>  | R                                       | Alk                                      | <i>E/Z</i> | Producto        | r.d. <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[c]</sup> |
|-------------------|-----------|---|--|------------|-----------------|---------------------|-------------------------|
| 1                 | <b>2a</b> | Ph                                      | Me                                       | >20/1      | <b>5a</b>       | >20/1               | 85                      |
| 2                 | <b>2a</b> | Ph                                      | Me                                       | 1/2        | <b>diast-5a</b> | 2/1                 | 88                      |
| 3                 | <b>2b</b> | Ph                                      | <i>n</i> -Pr                             | >20/1      | <b>5b</b>       | >20/1               | 72                      |
| 4                 | <b>2c</b> | Ph                                      | <i>n</i> -Bu                             | >20/1      | <b>5c</b>       | >20/1               | 80                      |
| 5 <sup>[d]</sup>  | <b>2d</b> | Ph                                      | <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | >20/1      | <b>5d</b>       | >20/1               | 84                      |
| 6                 | <b>2d</b> | Ph                                      | <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | 1/1        | <b>5d</b>       | 1/1                 | 90                      |
| 7                 | <b>2e</b> | Ph                                      | <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | >20/1      | <b>5e</b>       | >20/1               | 85                      |
| 8                 | <b>2e</b> | Ph                                      | <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 1,8/1      | <b>5e</b>       | 1,8/1               | 90                      |
| 9 <sup>[d]</sup>  | <b>2f</b> | Ph                                      | <i>i</i> -Pr                             | 1,2/1      | <b>5f</b>       | >20/1               | 35 <sup>[e]</sup>       |
| 10 <sup>[d]</sup> | <b>2j</b> | Ph                                      | <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | >20/1      | <b>5j</b>       | >20/1               | 92                      |
| 11                | <b>2k</b> | <i>n</i> -Bu                            | Me                                       | >20/1      | <b>5k</b>       | >20/1               | 92                      |
| 12                | <b>2k</b> | <i>n</i> -Bu                            | Me                                       | 1/1        | <b>diast-5k</b> | 1,5/1               | 90                      |
| 13                | <b>2l</b> | <i>n</i> -Bu                            | <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | >20/1      | <b>5l</b>       | >20/1               | 88                      |
| 14                | <b>2l</b> | <i>n</i> -Bu                            | <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 1,6/1      | <b>5l</b>       | 1,6/1               | 86                      |
| 15                | <b>2o</b> | <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | <i>n</i> -Bu                             | >20/1      | <b>5o</b>       | >20/1               | 82                      |
| 16                | <b>2p</b> | <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | <i>n</i> -Pr                             | >20/1      | <b>5p</b>       | >20/1               | 80                      |

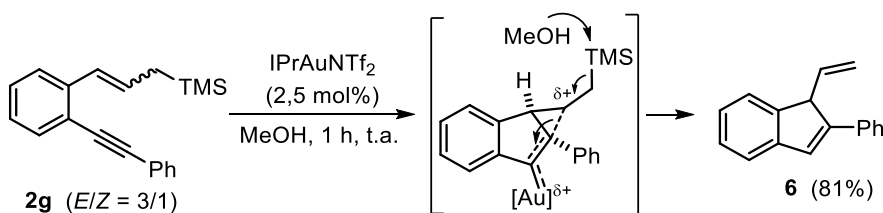
<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol del *o*-alquilestireno **2**, 2,5 mol% de catalizador, MeOH (5 eq.) en DCM (1 mL) a t.a. <sup>[b]</sup>Relación de diastereoisómeros determinados por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a los sustratos de partida **2**. <sup>[d]</sup>Tiempo de reacción: 16 h. <sup>[e]</sup>Se obtiene **5f** junto con el producto formado por el ataque competitivo del MeOH al triple enlace en proporciones ~ 1,2/1).

Por otro lado, se comprobó que la estereoquímica de los sustratos de partida se transfiere eficazmente a los productos finales. Así, la obtención de los indenos **5a-e,j-l,o,p** fue totalmente diastereoselectiva cuando se partía del *o*-(alquil)estireno **2** como isómero *E* puro (entradas 1, 3, 4, 5, 7, 10, 11, 13, 15 y

16), mientras que se obtuvieron mezclas de diastereoisómeros similares a las mezclas de los reactivos de partida para **5a,d,e,k,l** (entradas 2, 6, 8, 12 y 14).

Además, analizando los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN cuando el sustituyente del triple enlace es un grupo butilo, volvemos a comprobar que los productos obtenidos **5** son los procedentes de la ciclación *5-endo*, ya que el  $\text{H}^c$  presenta una multiplicidad de singlete mientras que en el caso de que se tratase de la estructura **B** (*5-exo*), debería acoplarse con los protones del  $\text{CH}_2$  del butilo presentando una multiplicidad de triplete (ver Figura 1.8).

Mención aparte merece la reacción del *o*-(alquínil)estireno **2g**, el cual presenta un grupo ( $\text{CH}_2\text{SiMe}_3$ ) como sustituyente de la olefina. Partiendo de dicho sustrato como mezcla de isómeros ( $E/Z = 3/1$ ), en metanol como disolvente, no se formó el producto esperado de metoxiciclación, sino que se obtuvo, de manera prácticamente selectiva, el producto de la reacción competitiva de eliminación, el 2-fenil-1-vinil-1*H*-indeno **6** (Esquema 1.21).



Esquema 1.21

La misma reacción llevada a cabo bajo las condiciones óptimas descritas para el resto de sustratos **2**, apenas logró un 10% de conversión. Este resultado puede explicarse considerando que el metanol ataca al grupo trimetilsililo en lugar de al  $\text{C}_\beta$  de la olefina.

#### 1.4.4. Metoxiciclación de $\beta$ -alquénil *o*-(alquínil)estirenos **2h,i,m,n**

A continuación nos propusimos como objetivo estudiar la metoxiciclación sobre *o*-(alquínil)estirenos con un sustituyente alquénilo en la posición  $\beta$  de la olefina. Para ello se emplearon los sustratos de partida **2h,i,m,n**, los cuales se hicieron reaccionar con cantidades catalíticas de  $\text{IPrAuNTf}_2$  en presencia de metanol como nucleófilo, en DCM a t.a. (Tabla 1.4.6).

**Tabla 1.4.6** Síntesis de los indenos metoxifuncionalizados **5** a partir de los *o*-(alquini)estirenos **2h,i,m,n**<sup>[a]</sup>

| Entrada | <b>2</b>  | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | <i>E/Z</i> | Producto        | r.d. <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[c]</sup> |
|---------|-----------|----------------|----------------|------------|-----------------|---------------------|-------------------------|
| 1       | <b>2h</b> | Ph             | H              | 12/1       | <b>5h</b>       | 3/1                 | 79                      |
| 2       | <b>2h</b> | Ph             | H              | 1/1,3      | <b>diast-5h</b> | 2,5/1               | 71                      |
| 3       | <b>2i</b> | Ph             | Me             | 1,3/1      | <b>5i</b>       | >20/1               | 76                      |
| 4       | <b>2m</b> | <i>n</i> -Bu   | H              | 1/1        | <b>5m</b>       | 3/1                 | 64 <sup>[d]</sup>       |
| 5       | <b>2n</b> | <i>n</i> -Bu   | Me             | 1/2        | <b>5n</b>       | 1,8/1               | 68 <sup>[d]</sup>       |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol del *o*-alquiniestireno **2**, 5 mol% de catalizador, MeOH (5 eq.) en DCM (1 mL) a t.a. <sup>[b]</sup>Relación de diastereoisómeros determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción.

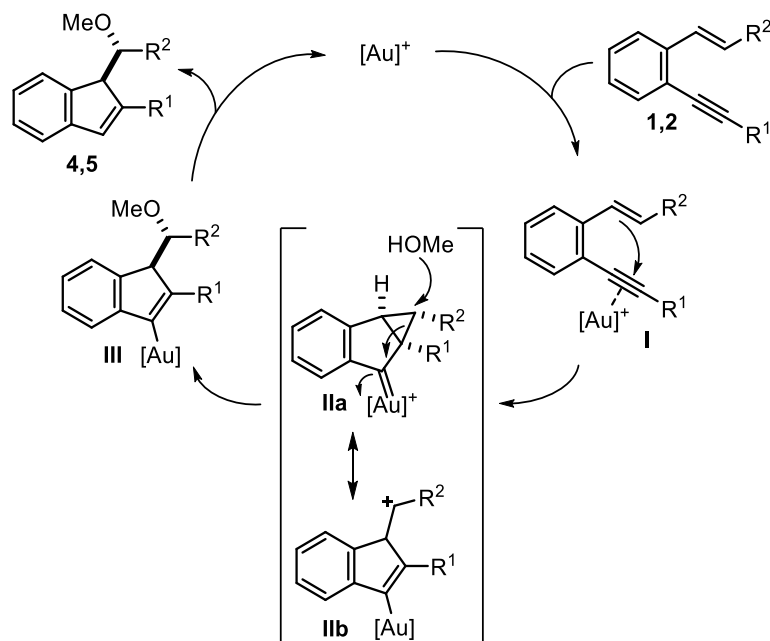
<sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a los sustratos de partida **2**. <sup>[d]</sup>Formación de un subproducto no identificado en un ~ 20%.

La presencia de este resto alquenilo parece influir considerablemente en la estereoselectividad de la reacción. La reacción de **2h**, que presenta un grupo fenilo en el triple enlace y un vinilo como sustituyente de la olefina, enriquecido en la olefina *E* en una proporción de 12/1, permitió la obtención de **5h** como producto de reacción con una r.d. ~ 3/1 y un rendimiento del 79% (entrada 1). Cuando se partió de **2h** como mezcla de isómeros geométricos *E/Z* = 1/1,3, la r.d. obtenida varió a favor del otro diastereoisómero **diast-5h** (2,5/1) (entrada 2). En el caso de **2i** con un grupo 2-metilpropen-1-ilo en la posición  $\beta$  del *o*-(alquini)estireno, partiendo de una mezcla *E/Z* = 1,3/1 se obtuvo con un 76% de rendimiento el producto **5i** como un único diastereoisómero (entrada 3). La reacción también resultó compatible para sustratos con un resto butilo en el triple enlace, obteniéndose **5m** como mezcla de diastereoisómeros 3/1 y con un rendimiento del 64% a partir de **2m** (*E/Z* ~ 1/1), así como **5n** con una r.d. = 1,8/1 a partir de una mezcla enriquecida en la olefina *Z* de **2n** (*E/Z* = 1/2), aunque en estos casos se obtiene también un subproducto no identificado.

La pérdida de estereoespecificidad observada con estos *o*-(alquini)estirenos **2h,i,m,n** podría deberse a la contribución competitiva de la forma carbocaciónica intermedia provocada por la mayor estabilidad de estos carbocationes debido a su naturaleza alílica.

1.4.5. Propuesta mecanística de la reacción

En vista de los resultados obtenidos en las reacciones de metoxiciclación para los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -aril,  $\beta$ -alquil y  $\beta$ -alquenil sustituidos, podemos concluir que la reacción es, en la mayoría de los casos, estereoespecífica, es decir, que la estereoquímica del sustrato de partida determina la estereoquímica del producto final. Esta explicación quedaría avalada por la propuesta mecanística sugerida para la formación de los indenos metoxifuncionalizados **4** y **5**, que se representa en el Esquema 1.22.



Esquema 1.22

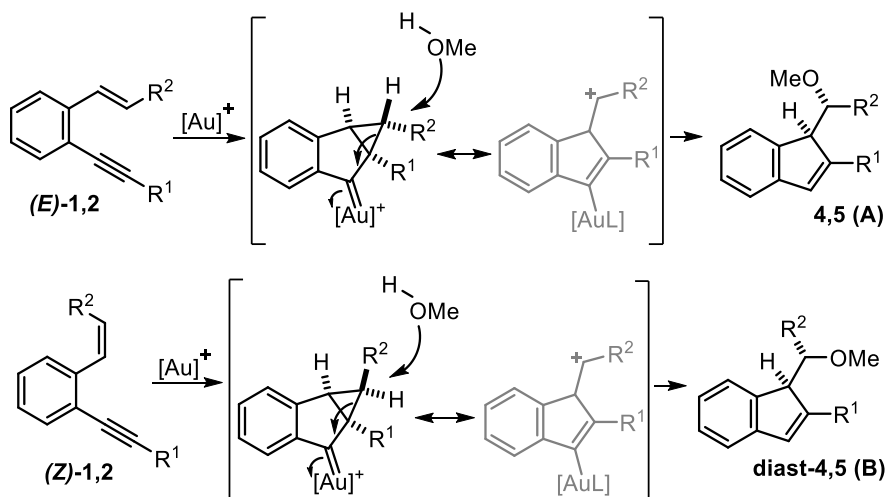
La reacción se iniciaría con la coordinación del complejo catiónico de Au(I) al triple enlace de **1** ó **2** generándose el intermedio **I**. A continuación se produciría el ataque de la olefina al triple enlace activado mediante una ciclación formal 5-*endo*, dando lugar a la formación de un anillo de cinco miembros. Así, se generaría un intermedio de reacción que sería resultado de la combinación de las dos formas más extremas representadas, el ciclopropil carbeno de oro(I) **IIa** y el carbocatión **IIb**. Seguidamente tendría lugar el ataque nucleofílico del MeOH presente en el medio de reacción a dicho intermedio, para generar, tras la protodesmetalación del intermedio vinil oro **III**, los indenos metoxifuncionalizados **4** ó **5**.

El hecho de que en la mayor parte de los casos, la relación de diastereoisómeros en los productos **4** y **5** es similar a la relación de isómeros *E/Z* en el sustrato de partida, podría ser debido a la mayor contribución del ciclopropil carbeno al intermedio de reacción, ya que su estructura altamente rígida permitiría un control total de la estereoquímica en la apertura del ciclo de tres miembros en **IIa**. Además, los complejos de Au(I) con ligandos fuertemente  $\sigma$ -donores, como el IPrAuNTf<sub>2</sub>, tienden a aumentar el carácter carbenoide de los intermedios en las ciclaciones de eninos por favorecer la retrodonación del metal al carbono,<sup>17</sup> lo que favorece que la metoxiciclación sea diastereoespecífica y justifica el hecho de que sea el catalizador más eficaz de los ensayados en la optimización.

Sin embargo, en los casos en los que bien el sustituyente en posición  $\beta$  de la olefina es un grupo aromático rico como el *p*-metoxifenilo o un grupo alqueno, la contribución competitiva en el intermedio de reacción de la forma carbocatiónica abierta **IIb** sería mayor debido a la estabilización de la carga positiva en el caso de un carbocatión *p*-metoxibencílico o alílico. En tales casos, se produce una pérdida de ligera a significativa en la transmisión de la estereoinformación. También en aquellos sustratos en los que es necesario calentar la reacción para que tenga lugar la ciclación se produce una pérdida de la estereoespecificidad lo que podría deberse a una mayor contribución de **IIb** con el aumento de la temperatura, a una isomerización en las olefinas de partida o a efectos estéricos que desestabilizarían **IIa** en el caso de aquellos sustratos que presenten la olefina con un resto arilo *orto*- y *meta*- sustituido.

Y así, la estereoquímica del diastereoisómero obtenido para los metoxiindenos **4** y **5** se propone en base a la apertura del intermedio ciclopropil carbeno. En el caso de las mezclas de *o*-(alquinil)estirenos que presentaban en mayor proporción el isómero *E*, se obtendría de forma mayoritaria el diastereoisómero **A**. Por el contrario, si el isómero *Z* es el que se encuentra en mayor proporción, se generaría de forma mayoritaria el diastereoisómero **B** (Esquema 1.23).





Esquema 1.23

En este punto decidimos llevar a cabo un estudio computacional de la reacción de metoxiciclación en colaboración con el Prof. Carlos Silva de la Universidad de Vigo con el objetivo de clarificar la estereoespecificidad del proceso y avalar nuestra propuesta mecanística, descrita anteriormente.

A continuación, aparecen los mecanismos propuestos calculados al nivel de cálculo PCM(DCM)/M06/Def2-SVP. La descripción del procedimiento para la parte computacional está descrita en la Parte Experimental de la Tesis. Así, puede observarse la representación de los estados de transición (TS) e intermedios (INT) más relevantes del proceso obtenidos para los sustratos (E)-2 y (Z)-2 (Figuras 1.10 y 1.11). Las energías relativas (kJ/mol) están referidas al complejo *E*-INT0.

En el caso del isómero *E*, la reacción se inicia con la coordinación del complejo de oro(I) al alquino generándose *E*-INT0 que podría evolucionar mediante un cierre 6-*endo* a través del estado de transición *E*-TS1b con una energía de activación de 85,7 kJ/mol, o bien a través de un cierre 5-*endo*, a través del estado de transición *E*-TS1a, con una energía de 63,8 kJ/mol. El camino más favorable sería la ciclación 5-*endo* ya que presenta menor energía de activación, la cual conduce a la formación del intermedio *E*-INT1a. El posterior ataque del metanol podría tener lugar mediante una reacción *anti*-S<sub>N</sub>2 o bien *syn*-S<sub>N</sub>2, dependiendo de la trayectoria de aproximación del metanol al C1 (C<sub>β</sub> del *o*-(alquínil)estireno de partida) a través de dos posibles estados de transición, *E*-TS2a (52,2 kJ/mol) y *E*-TS2'a (68,2 kJ/mol). El TS que presenta

menor energía de activación conduciría finalmente a los productos **4A** a través del intermedio correspondiente, **E-INT2a** (Figura 1.10).

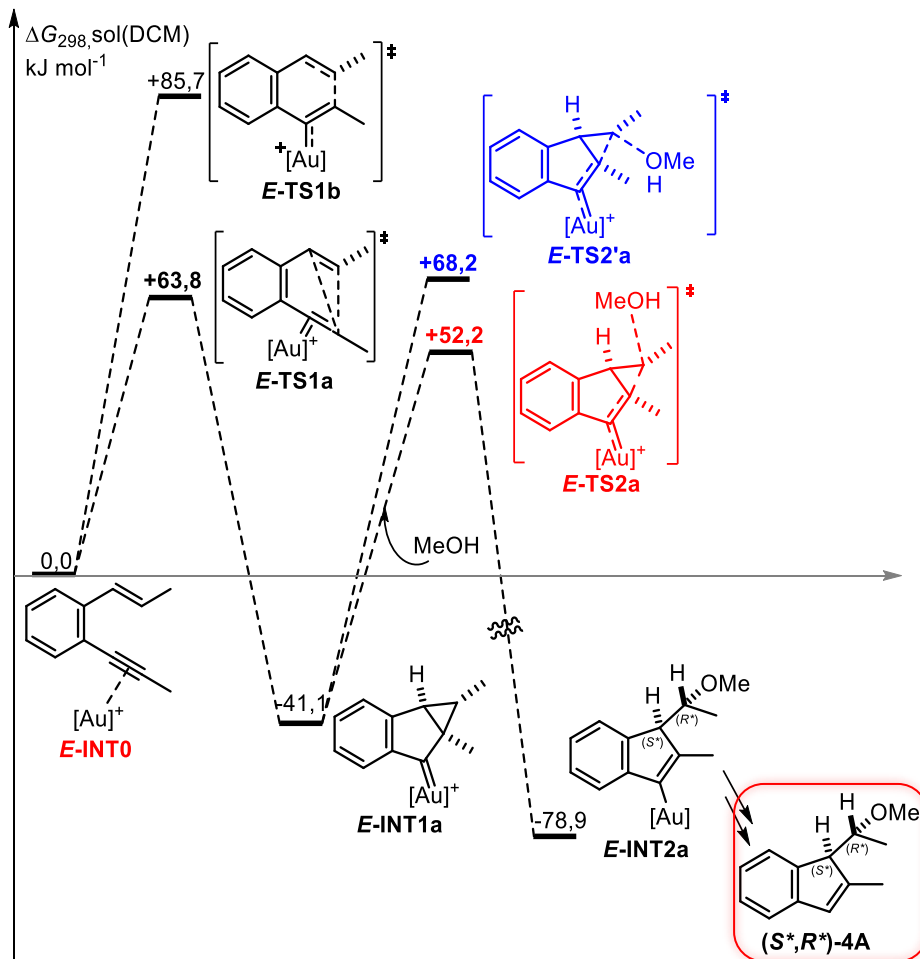


Figura 1.10

Por otro lado, partiendo del (*Z*)-**2**, la coordinación del complejo de oro al triple enlace daría lugar al intermedio **Z-INT0**, el cual podría experimentar un cierre 6-*endo* a través del estado de transición **Z-TS1b** (84,8 kJ/mol), o 5-*endo* a través de **Z-TS1a** (68,8 kJ/mol), siendo este último el camino más favorable por su menor energía de activación dando lugar a **Z-INT1a**. El ataque del metanol podría trascurrir de nuevo mediante dos aproximaciones diferentes a través de los dos posibles estados de transición de **Z-TS2a** y **Z-TS2'a** que presentan unas energías de activación de 55,0 y 70,4 kJ/mol, respectivamente, dependiendo de la trayectoria de aproximación del metanol al carbono. A través del TS de menor

energía (**Z-TS2a** = 55,0 kJ/mol) el sistema evoluciona hasta el intermedio **Z-INT2a**, desde el cual tendría lugar la formación de los productos **4B** (Figura 1.11).

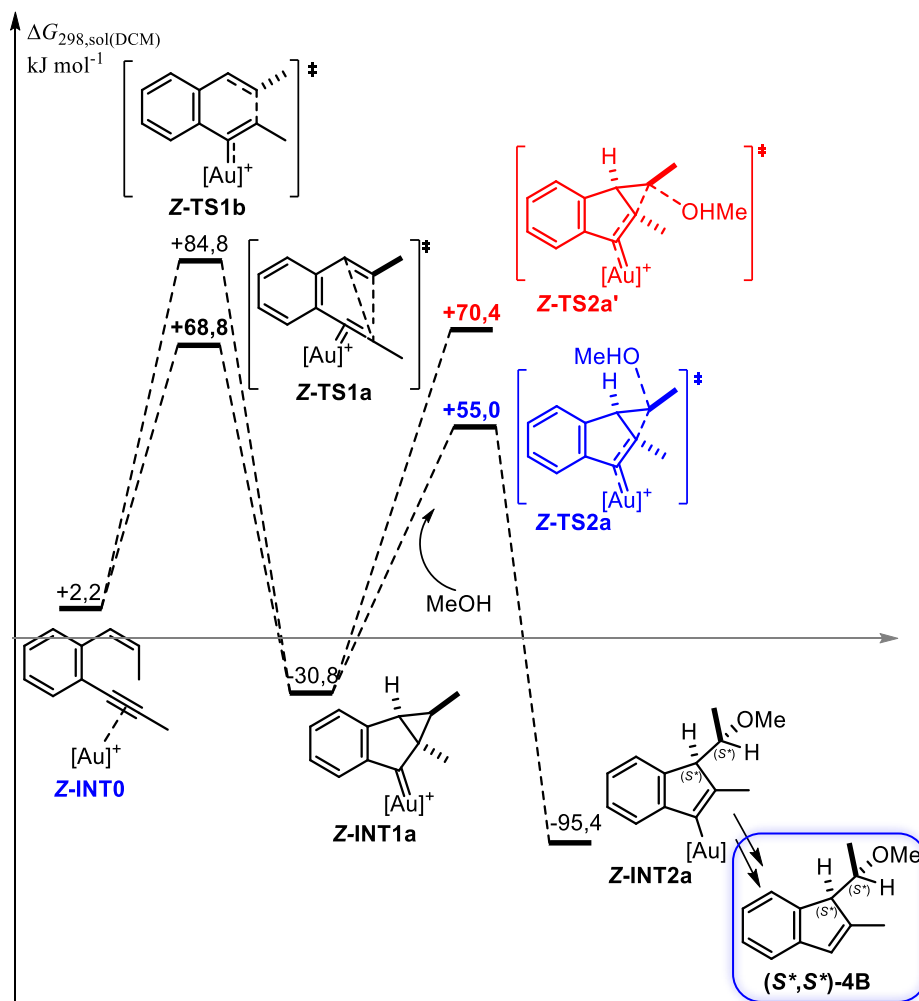


Figura 1.11

Adicionalmente, se ha estudiado la apertura del ciclopropilo (**INT1a**) y posterior ataque del metanol, lo que ha resultado ser un camino menos favorable con el ataque directo del metanol ya que la energía de activación calculada para el correspondiente estado de transición (**TS2''a**) que conduce al intermedio carbocatiónico **INT3** es mayor. Así, en el caso del isómero *E*, la energía de activación para alcanzar el **E-TS2''a** es de 53,8 kJ/mol, una energía ligeramente superior a la calculada para **E-TS2a** (52,2 kJ/mol). Por otro lado, en el caso del isómero *Z*, sucede lo mismo, la energía para generar el intermedio

carbocatiónico es mayor (**Z-TS2''a** = 68,4 kJ/mol) que la calculada a través del **Z-TS2a** (55,0 kJ/mol) (Figura 1.10). Teniendo en cuenta estos resultados, el hecho de que la barrera energética a través de los intermedios ciclopropil carbeno de oro (**TS2a**) sea menor, explica la estereoespecificidad de la reacción. Sin embargo, la diferencia de energía entre ambos estados de transición (**TS2a** vs **TS2''a**) es pequeña, y la influencia del sustituyente del sustrato podría hacer disminuir la energía de activación del **TS2''a**, aumentando así la contribución del carbocatión y provocando la ligera pérdida de estereoespecificidad observada (Figura 1.12).

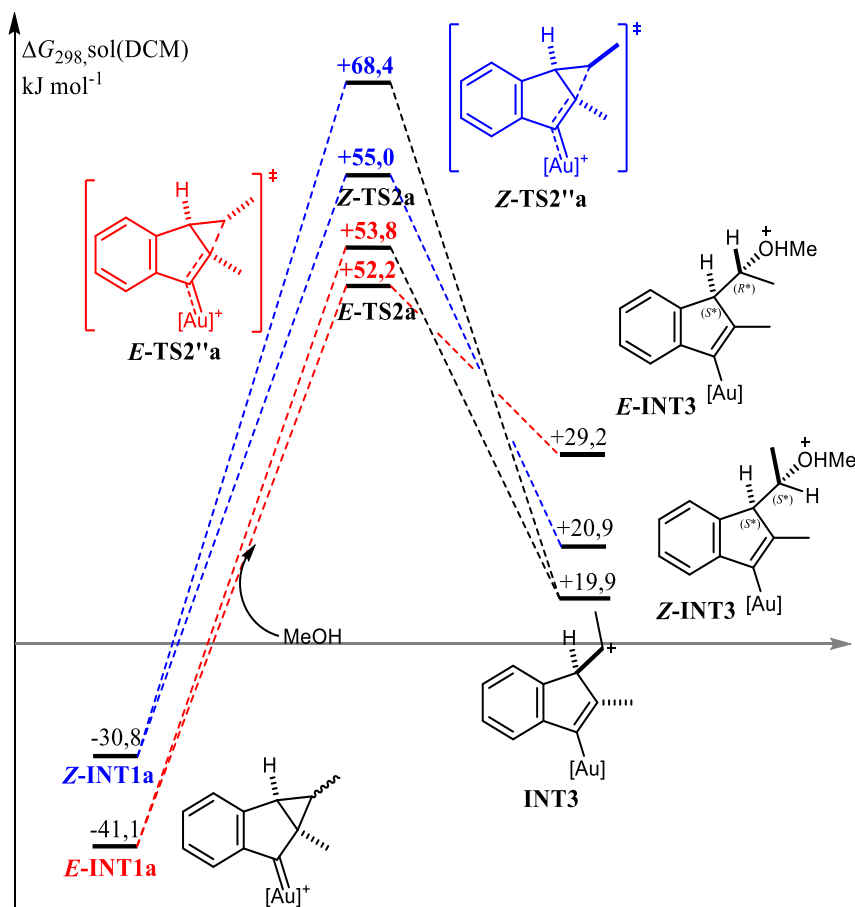
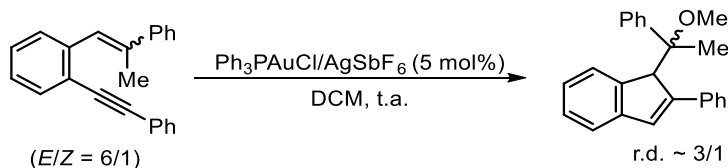


Figura 1.12

#### 1.4.6 Metoxiciclación en los *o*-alquil estirenos $\beta,\beta$ -disustituídos 7

Habiendo determinado que la reacción de metoxiciclación en los *o*-(alquil)estirenos  $\beta$ -monosustituídos era estereoespecífica, es decir, que la

estereoinformación se transfiere de los sustratos de partida a los productos metoxifuncionalizados, nos planteamos en este punto estudiar la estereoselectividad de la reacción sobre los  $\beta,\beta$ -disustituídos. Previamente, en nuestro de investigación habíamos estudiado la metoxiciclación de estos sustratos, pero la estereoselectividad de esta reacción no estaba bien establecida (Esquema 1.24).<sup>104</sup>



Esquema 1.24

#### 1.4.6.1 Preparación de los sustratos de partida

Se prepararon una serie de *o*-(alquínil)estirenos **7** enriquecidos en el isómero *E*. Para ello, se llevó a cabo la reacción entre los correspondientes *o*-(alquínil)benzaldehídos y los iluros de fósforo, preparados a partir de las correspondientes sales de fosfonio con *n*-BuLi en THF.<sup>126</sup> Así se obtuvieron los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta,\beta$ -disustituídos **7** como mezclas (*E/Z* ~ 1/1) (Tabla 1.4.7).

**Tabla 1.4.7** Síntesis de  $\beta,\beta$ -disustituídos *o*-(alquínil)estirenos **7a-f**

| Entrada | Producto  | R <sup>1</sup>                     | R <sup>2</sup> | Relación <i>E/Z</i> <sup>[a]</sup> | Rto. (%) <sup>[b]</sup> |
|---------|-----------|------------------------------------|----------------|------------------------------------|-------------------------|
| 1       | <b>7a</b> | Ph                                 | Me             | >20/1                              | 84                      |
| 2       | <b>7b</b> | Ph                                 | Et             | >20/1                              | 34                      |
| 3       | <b>7c</b> | Ph                                 | <i>n</i> -Pr   | 6/1                                | 32                      |
| 4       | <b>7d</b> | 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   | Et             | 15/1                               | 41                      |
| 5       | <b>7e</b> | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Me             | >20/1                              | 86                      |
| 6       | <b>7f</b> | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Et             | 18/1                               | 72                      |

<sup>[a]</sup>Relación de isómeros *E/Z* determinado por <sup>1</sup>H-RMN de una fracción del producto aislada tras cromatografía de columna. <sup>[b]</sup>Rendimiento del global de reacción referido al 2-feniletinilbenzaldehído de partida.

Los sustratos **7** presentan dos restos distintos en la posición terminal de la olefina y, como sustituyente del triple enlace un grupo fenilo. Se sintetizaron *o*-(alquinil)estirenos siendo R<sup>1</sup> un grupo aromático de diferente naturaleza electrónica (fenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo) y R<sup>2</sup> un grupo alifático tal como metilo, etilo o propilo. En todos los casos se consiguieron obtener los sustratos **7** con buenos rendimientos, pudiéndose aislar cromatográficamente el isómero *E* (entradas 1, 2 y 5) o fracciones muy enriquecidas (entrada 3, 4 y 6).

#### 1.4.6.2 Estudio de la estereoselectividad de la metoxiciclación

Una vez preparados los *o*-(alquinil)estirenos  $\beta,\beta$ -disustituídos **7** se procedió a estudiar su comportamiento en presencia del complejo de oro(I) IPrAuNTf<sub>2</sub> y metanol, prestando especial atención a la estereoselectividad de la reacción (Tabla 1.4.8).

**Tabla 1.4.8** Síntesis de los indenos metoxifuncionalizados **8a-f** a partir de los  $\beta,\beta$ -disustituídos *o*-(alquinil)estirenos **7a-f**<sup>[a]</sup>

| Entrada          | <b>7</b>  | R <sup>1</sup>                     | R <sup>2</sup> | Relación <i>E/Z</i> | <b>8</b>  | r.d. <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[c]</sup> |
|------------------|-----------|------------------------------------|----------------|---------------------|-----------|---------------------|-------------------------|
| 1                | <b>7a</b> | Ph                                 | Me             | >20/1               | <b>8a</b> | >20/1               | 87                      |
| 2 <sup>[d]</sup> | <b>7a</b> | Ph                                 | Me             | >20/1               | <b>8a</b> | 16/1                | 89                      |
| 3 <sup>[e]</sup> | <b>7a</b> | Ph                                 | Me             | >20/1               | <b>8a</b> | 16/1                | 86                      |
| 4                | <b>7b</b> | Ph                                 | Et             | >20/1               | <b>8b</b> | 3/1                 | 78                      |
| 5 <sup>[f]</sup> | <b>7c</b> | Ph                                 | <i>n</i> -Pr   | 6/1                 | <b>8c</b> | 3/1                 | 61                      |
| 6                | <b>7d</b> | 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   | Et             | 15/1                | <b>8d</b> | 5/1                 | 60                      |
| 7                | <b>7e</b> | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Me             | >20/1               | <b>8e</b> | 13/1                | 88                      |
| 8                | <b>7f</b> | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Et             | 18/1                | <b>8f</b> | 8/1                 | 90                      |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol del *o*-alquinilestireno **7**, 2,5 mol% de catalizador, MeOH (5 eq.) en DCM (1 mL) a t.a durante 1 h. <sup>[b]</sup>Relación de diastereoisómeros determinada por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a los sustratos **7**.

<sup>[d]</sup>Reacción llevada a cabo con Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> como catalizador <sup>[e]</sup>Reacción llevada a cabo con Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub> como catalizador. <sup>[f]</sup>Reacción llevada a cabo con 5 mol% de catalizador y 2 h de duración.

Tomando como sustrato de partida el  $\beta$ -fenil- $\beta$ -metil *o*-(alquínil)estireno (*E*)-**7a**, bajo las condiciones óptimas de reacción descritas para los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -monosustituídos **1** y **2**, el correspondiente indeno metoxifuncionalizado **8a** fue obtenido como un único diastereoisómero y con un rendimiento del 87% (entrada 1). Cabe destacar que se observó una ligera pérdida de la estereoespecificidad cuando se utilizaron como ligandos del catalizador una fosfina (entrada 2) o el complejo catiónico generado a partir de  $\text{Ph}_3\text{PAuCl/AgSbF}_6$  (entrada 3). En este caso, la efectividad de la metoxiciclación de **7a** apenas se vio afectada por la presencia de un catalizador con ligandos *N*-heterocíclicos o con ligandos fosfina, lo cual se justificaría por el mayor carácter nucleófilo de los alquenos trisustituídos frente a los disustituídos.

Sin embargo, partiendo del *o*-(alquínil)estireno **7b**, que presenta un sustituyente etilo en vez de metilo en la posición  $\beta$ , puede apreciarse una acusada pérdida de la estereoespecificidad (entrada 4). Intrigados por el resultado, se testaron el resto de *o*-(alquínil)estirenos preparados con diferentes sustituyentes en las posiciones  $\beta$ . Con el sustrato **7c**, que posee un grupo propilo como sustituyente en  $\text{R}^2$ , se obtuvo el correspondiente metoxiindeno **8c** como mezcla de diastereoisómeros con una r.d. = 3/1, diferente a la mezcla de isómeros geométricos de partida (entrada 5). Además, para este sustrato se requirió una mayor carga de catalizador y tiempo de reacción. Un comportamiento similar fue observado para el sustrato **7d**, que presenta un  $\text{R}^1 = 4$ -fluorofenilo y un  $\text{R}^2 =$  etilo, y cuya mezcla de isómeros *E/Z* era de 15/1. En este caso, se obtuvo el indeno metoxifuncionalizado **8d** con un rendimiento del 60% y una r.d. = 5/1 (entrada 6). Por otra parte, para **7e,f** que poseen como sustituyente de la olefina un grupo aromático rico, tal como el *p*-metoxifenilo, y un resto metilo o etilo, respectivamente, la pérdida de la estereoespecificidad también fue significativa (entradas 7 y 8).

Estos resultados parecen indicar que cuando partimos de *o*-(alquínil)estirenos que presentan una olefina trisustituída, la cual es más nucleófila, la reacción de metoxiciclación no es diastereoespecífica en todos los casos, ya que tanto el aumento de la nucleofilia en las olefinas, como la mayor congestión estérica en el intermedio de tipo ciclopropil carbeno comparado con el carbocatión, son factores que pueden aumentar la contribución competitiva de la forma carbocatiónica y conducir a la pérdida parcial de la estereoespecificidad en la reacción de metoxiciclación.

#### 1.4.7. Conclusiones

Las reacciones de metoxiciclación sobre los *o*-(alquil)estirenos  $\beta$ -monosustituidos **1** y **2** dan lugar a los indenos metoxifuncionalizados **4** y **5** a través de una ciclación formal 5-*endo*. Esta metoxiciclación es, en la mayoría de los casos, estereoespecífica, es decir, la estereoquímica del sustrato de partida determina la estereoquímica del 1-metoxialquil indeno final.

Cabe destacar que estas reacciones son más rápidas que las cicloisomerizaciones descritas en el apartado anterior, sin que tenga lugar la isomerización previa de la olefina de partida. Además, son reacciones en las que se consigue, por lo general, conversión completa a temperatura ambiente y en tiempos cortos de reacción.

El mecanismo de este proceso ha sido estudiado mediante cálculos computacionales los cuales avalan la propuesta realizada y justifican los resultados experimentales encontrados.

Se ha accedido, así, a una nueva familia de 1-( $\alpha$ -metoxibencil) y 1-( $\alpha$ -metoxialquil) indenos de forma diastereoespecífica los cuales presentan diferentes sustituyentes en la posición 2 del indeno.

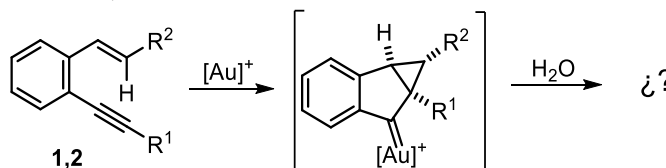


## 1.5. OTRAS REACCIONES DE CICLACIÓN NUCLEOFÍLICA DE *o*-(ALQUINIL)ESTIRENOS $\beta$ -MONOSUSTITUIDOS.

### 1.5.1. Reacciones de hidrox ciclación: síntesis de los indenos hidroxifuncionalizados 9 y 10.

#### 1.5.1.1. *Objetivo*

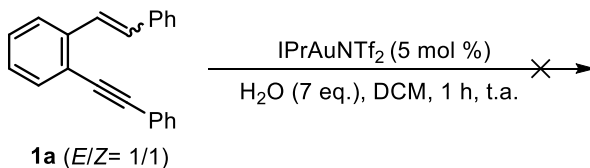
Anteriormente, en nuestro grupo de investigación ya se había demostrado que el agua podía actuar como nucleófilo externo en reacciones de hidrox ciclación sobre *o*-(alquinil)estirenos  $\beta,\beta$ -disustituidos en presencia de un catalizador de oro(I). Teniendo en cuenta este comportamiento, se planteó como siguiente objetivo estudiar tanto la reactividad como la estereoselectividad de las reacciones de hidrox ciclación de los *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -monosustituidos **1** y **2** (Esquema 1.24).



Esquema 1.24

#### 1.5.1.2. *Optimización del proceso*

En primer lugar, tomando como sustrato modelo el *o*-(alquinil)estireno **1a**, como mezcla de isómeros geométricos  $E/Z = 1/1$ , se llevó a cabo la reacción bajo las condiciones descritas para las metox ciclaciones estudiadas en el apartado anterior, sustituyendo el metanol por agua (7eq.), pero en estas condiciones la reacción no tuvo lugar recuperándose el producto de partida (Esquema 1.25).



Esquema 1.25

Por lo tanto, nos planteamos realizar diversos ensayos variando el catalizador de Au(I), el disolvente y la temperatura, buscando las condiciones óptimas para una posible reacción de hidrox ciclación (Tabla 1.5.1).

**Tabla 1.5.1** Estudio de las condiciones de reacción para la hidrox ciclación de **1a**<sup>[a]</sup>

**1a** (*E/Z*= 1/1)  **9a**

| Entrada          | Catalizador                                 | dvte              | T (°C) | Conv.(%) <sup>[b]</sup> | Rto.(%) <sup>[b]</sup> |
|------------------|---|-------------------|--------|-------------------------|------------------------|
| 1                | IPrAuNTf <sub>2</sub>                       | DCM               | t.a.   | 0                       | — <sup>[c]</sup>       |
| 2                | IPrAuNTf <sub>2</sub>                       | DCE               | 80     | 0                       | — <sup>[d]</sup>       |
| 3                | IPrAuNTf <sub>2</sub>                       | DCM/dioxano (1/1) | t.a.   | 100                     | 92                     |
| 4 <sup>[e]</sup> | Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>         | DCM/dioxano (1/1) | t.a.   | 0                       | — <sup>[c]</sup>       |
| 5                | (PhO) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub> | DCM/dioxano (1/1) | t.a.   | 0                       | — <sup>[c]</sup>       |
| 6                | IPrAuNTf <sub>2</sub>                       | DCE/dioxano (1/1) | 80     | 0                       | — <sup>[d]</sup>       |
| 7                | IPrAuNTf <sub>2</sub>                       | DCE/metanol (1/5) | 80     | 100                     | — <sup>[f]</sup>       |
| 8 <sup>[g]</sup> | IPrAuNTf <sub>2</sub>                       | DCM/dioxano (1/1) | t.a.   | 100                     | 88                     |
| 9 <sup>[g]</sup> | Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>         | DCM/dioxano (1/1) | t.a.   | 0                       | — <sup>[c]</sup>       |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,1 mmol del *o*-alquinilestireno **1a**, 5 mol% de catalizador, H<sub>2</sub>O (7 eq.) en 1 mL de disolvente durante 16 h. <sup>[b]</sup>La conversión y el rendimiento se determinaron mediante patrón interno CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (1 M) en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>No determinado. <sup>[d]</sup>Productos de descomposición. <sup>[e]</sup>Se empleó un 10 mol% de catalizador. <sup>[f]</sup>Se obtuvo un 72% del producto de la reacción de metoxiciclación **4a**. <sup>[g]</sup>Reacciones llevadas a cabo a partir de (*E*)-**1a**.

En vista del poco éxito obtenido empleando DCM a t.a. (entrada 1), decidimos calentar a 80 °C utilizando para ello DCE como disolvente. Sin embargo, la reacción dio lugar a productos de descomposición (entrada 2). Teniendo en cuenta estos resultados, optamos por probar como disolvente una mezcla más polar ya que la reacción podría no haber tenido lugar por la casi nula miscibilidad del agua y el DCM. Y así, elegimos la mezcla DCM/dioxano en proporciones 1/1 para intentar la hidrox ciclación de **1a**. En estas condiciones se obtuvo el producto **9a** con conversión completa a t.a. y un rendimiento del 92% (entrada 3). A continuación se evaluaron, con la misma mezcla de DCM/dioxano 1/1, otros catalizadores de oro(I) tales como Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> o (PhO)<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub>, pero la reacción no tuvo lugar, incluso aumentando la carga de catalizador (entradas 4 y 5). Cabe señalar que el empleo del catalizador con un ligando fosfina dio como resultado la recuperación del sustrato de partida **1a** pero únicamente como isómero *E*. Y así, concluimos que el catalizador que presentaba mayor actividad en la reacción de hidrox ciclación era de nuevo el complejo con un ligando *N*-heterocíclico, el IPrAuNTf<sub>2</sub>.

También se realizó una prueba calentando a 80 °C, empleando para ello una mezcla DCE/dioxano 1/1, aunque se volvieron a obtener productos de descomposición (entrada 6). Una última prueba se llevó a cabo utilizando la mezcla DCM/metanol 1/5, lo que dio lugar a la formación del producto de metoxiciclación **4a**, resultado no inesperado al competir el ataque del metanol frente al del agua (entrada 7).

Finalmente, se realizaron dos pruebas partiendo de (*E*)-**1a**. Utilizando como catalizador IPrAuNTf<sub>2</sub>, se obtuvo **9a** con una conversión del 100% y un rendimiento del 88%, mientras que empleando un catalizador con un ligando fosfina (Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub>) la reacción no tuvo lugar (entradas 8 y 9).

Por lo que respecta a la estereoquímica, cabe señalar que el producto de hidrox ciclación **9a** se obtuvo con r.d. = 1/1 cuando se partió de **1a** como mezcla de isómero *E/Z* = 1/1 (entrada 3), mientras que el mismo hidroxiindeno **9a** fue obtenido como un único diastereoisómero cuando se partió de (*E*)-**1a** (entrada 8). Por otro lado, este proceso de hidrox ciclación parece presentar la limitación de que si se calienta se produce descomposición (entrada 3 vs 6).

### 1.5.1.3. Alcance de la reacción

Determinadas las condiciones óptimas para la reacción de hidrox ciclación del *o*-(alquín)estireno **1a**, IPrAuNTf<sub>2</sub> como catalizador, 7 eq. de agua en DCM/dioxano (1/1) como disolvente a t.a. durante 16 h, decidimos intentar la preparación de una serie de 1-( $\alpha$ -hidroxibencil)-1*H*-indenos mediante la hidrox ciclación de *o*-(alquín)estirenos  $\beta$ -monosustituídos **1**.

Para ello, en primer lugar, se llevó a cabo la reacción, bajo las condiciones descritas, para una selección de *o*-(alquín)estirenos  $\beta$ -arilsustituídos (*E*)-**1**, obteniéndose los alcoholes esperados **9** con buenos rendimientos y de forma estereoespecífica (Tabla 1.5.2). La reacción resultó ser compatible con un grupo fenilo como sustituyente del triple enlace y con grupos aromáticos de distinta naturaleza electrónica en la posición  $\beta$  de la olefina, tales como fenilo, *p*-tolilo y 1-naftilo dando como resultado los hidroxiindenos **9a,b,d,f** como un único diastereoisómero a partir de (*E*)-**1a,b,d,f** (entradas 1, 2, 4 y 5). Sin embargo, cuando el sustituyente en la posición  $\beta$  de la olefina fue el grupo 4-metoxifenilo se perdió la estereoespecificidad de la reacción, ya que se obtuvo **9c** con una r.d. = 3,5/1 (entrada 3). Por su parte, cuando el sustituyente del triple enlace fue un resto butilo, los productos **9** también se obtuvieron como un único diastereoisómero (entradas 6–8). El mismo resultado se obtuvo cuando dicho sustituyente era un ciclopropilo (entrada 9), un cicloalquénilo (entrada 10), un

grupo heteroaromático tal como el 3-tienilo (entradas 11) o un resto arilíto (entrada 12), los cuales dieron lugar a **9s,t,u,v** con rendimientos del 72, 70, 75 y 60%, respectivamente. En este último caso, la conversión de **1v** fue únicamente del 78%, a pesar de añadir un exceso del catalizador.

**Tabla 1.5.2** Síntesis de los indenos hidroxifuncionalizados **9a-d,k,m,n,t-v** a partir de los *o*-(alquini)estirenos (*E*)-**1**<sup>[a]</sup>

| Entrada           | <b>1</b>  | R                                       | Ar                                 | <b>9</b>  | d.r. <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[c]</sup> |
|-------------------|-----------|---|------------------------------------|-----------|---------------------|-------------------------|
| 1 <sup>[d]</sup>  | <b>1a</b> | Ph                                      | Ph                                 | <b>9a</b> | >20/1               | 78                      |
| 2                 | <b>1b</b> | Ph                                      | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | <b>9b</b> | >20/1               | 75                      |
| 3                 | <b>1c</b> | Ph                                      | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>9c</b> | 3,5/1               | 66                      |
| 4 <sup>[e]</sup>  | <b>1d</b> | Ph                                      | 1-Naftil                           | <b>9d</b> | >20/1               | 79                      |
| 5                 | <b>1f</b> | Ph                                      | 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   | <b>9f</b> | >20/1               | 76                      |
| 6                 | <b>1k</b> | <i>n</i> -Bu                            | Ph                                 | <b>9k</b> | >20/1               | 77                      |
| 7                 | <b>1m</b> | <i>n</i> -Bu                            | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>9m</b> | >20/1               | 63                      |
| 8 <sup>[e]</sup>  | <b>1n</b> | <i>n</i> -Bu                            | 1-Naftil                           | <b>9n</b> | >20/1               | 53                      |
| 9                 | <b>1s</b> | <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | <b>9s</b> | >20/1               | 72                      |
| 10                | <b>1t</b> | <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> | Ph                                 | <b>9t</b> | >20/1               | 70                      |
| 11                | <b>1u</b> | 3-Th                                    | Ph                                 | <b>9u</b> | >20/1               | 75                      |
| 12 <sup>[e]</sup> | <b>1v</b> | SPh                                     | Ph                                 | <b>9v</b> | >20/1               | 60                      |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol del *o*-alquiniestireno **1**, 5 mol% de catalizador, H<sub>2</sub>O (7 eq.) en DCM/dioxano (1/1) (1 mL), a t.a durante 16 h. <sup>[b]</sup>Relación de diastereoisómeros determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a los sustratos de partida **1**. <sup>[d]</sup>Tiempo de reacción: 4 h. <sup>[e]</sup>Reacción llevada a cabo con el doble de carga de catalizador: **9d** (conversión del 100%), **9n** (conversión del 65%) y **9v** (conversión del 78%).

Análogamente a lo observado en las metoxiciclaciones, cuando el *o*-(alquini)estireno posee un grupo electrónicamente rico (4-metoxifenilo) como sustituyente de la olefina, tal como **1d**, se produce una pérdida de la estereoespecificidad obteniéndose los productos de reacción como mezclas de diastereoisómeros a pesar de partir de *o*-(alquini)estirenos como isómeros geométricos *E*.

Además, para determinar con certeza la estereoquímica del diastereoisómero obtenido en estas reacciones de adición nucleofílica catalizadas por complejos de oro(I), realizamos un análisis por difracción de rayos X del hidroxiindeno **9n**. En la Figura 1.13 podemos observar la estructura asignada al diastereoisómero **9n**, que presenta grupos butilo y 1-naftilo como sustituyentes. El nucleófilo, en este caso el agua, se dispondría hacia detrás en el plano de la molécula quedando el C13 con una configuración ( $S^*$ ) y el C11 ( $S^*$ ). Con estos resultados podemos corroborar la propuesta que previamente habíamos hecho en base a resultados previos de la bibliografía para determinar la estereoquímica del diastereoisómero obtenido para los productos metoxiciclados **4** y **5** y los hidroxiciclados **9** cuando partimos de un (*E*)-*o*-(alquil)estireno.

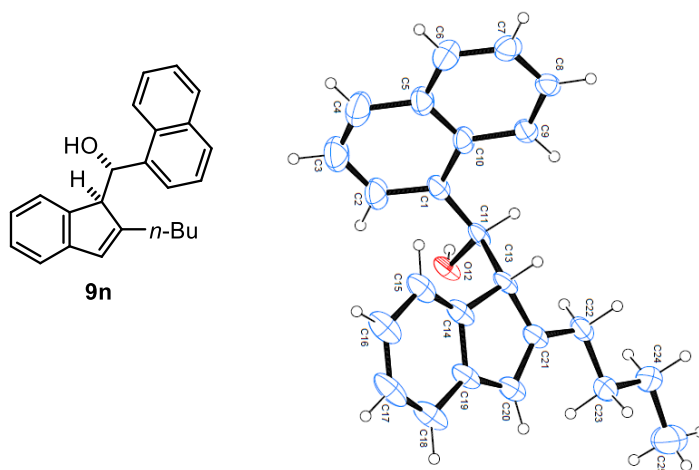


Figura 1.13

Una vez estudiadas las hidroxiciclaciones de los *o*-(alquil)estirenos (*E*)-**1**, nos propusimos evaluar la estereoselectividad de la reacción sobre los *o*-(alquil)estirenos  $\beta$ -arilsustituídos (*Z*)-**1**. La imposibilidad de obtener los sustratos de partida como isómeros puros *Z* nos hizo afrontar nuestro objetivo con mezclas enriquecidas en el isómero *Z* o, en su defecto, mezclas de isómeros 1/1 (Tabla 1.5.3).

Cuando partimos de **1a** como mezcla de isómeros geométricos 1/1 se obtuvo **9a** con una r.d. = 1/1 y un rendimiento del 76% (entrada 1). En cambio, cuando el sustituyente en  $\beta$  de la olefina fue un grupo *p*-metoxifenilo, partiendo de una mezcla enriquecida en la olefina *Z*, la reacción no fue estereoespecífica obteniéndose **diast-c** con una r.d. = 1,5/1 siendo mayoritario, en este caso, el otro diastereoisómero (entrada 2). Para los sustratos **1e** y **1h** con sustituyentes

cloro en el anillo aromático de la olefina, ya sea en posición *meta* o *para*, **9e** y **9h** fueron obtenidos con una r.d. = 3/1 (entradas 3 y 4), aunque en el primer caso la purificación del producto final no fue posible debido a la presencia de productos de descomposición.

**Tabla 1.5.3** Síntesis de los indenos hidroxifuncionalizados **9** a partir de los *o*-(alquinil)estirenos **1** como mezclas de isómeros (*E/Z*)<sup>[a]</sup>

| Entrada | <b>1</b>  | R            | Ar                                 | <i>E/Z</i> | <b>9</b>        | d.r. <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[c]</sup> |
|---------|-----------|--------------|------------------------------------|------------|-----------------|---------------------|-------------------------|
| 1       | <b>1a</b> | Ph           | Ph                                 | 1/1        | <b>9a</b>       | 1/1                 | 76                      |
| 2       | <b>1c</b> | Ph           | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 1/8        | <b>diast-9c</b> | 1,5/1               | 65                      |
| 3       | <b>1e</b> | Ph           | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 1/1        | <b>9e</b>       | 3/1                 | — <sup>[d]</sup>        |
| 4       | <b>1h</b> | Ph           | 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 1/1        | <b>9h</b>       | 3/1                 | 62                      |
| 5       | <b>1k</b> | <i>n</i> -Bu | Ph                                 | 1/1        | <b>9k</b>       | 1/1                 | 72                      |
| 6       | <b>1m</b> | <i>n</i> -Bu | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 1/6        | <b>diast-9m</b> | 2/1                 | 68                      |
| 7       | <b>1p</b> | <i>n</i> -Bu | 3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 1/1        | <b>9p</b>       | 1/1                 | 67                      |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol del *o*-alquinilestireno **1**, 5 mol% de catalizador, H<sub>2</sub>O (7 eq.) en DCM/dioxano (1/1) (1 mL), a t.a durante 16 h. <sup>[b]</sup>Relación de diastereoisómeros determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a los sustratos de partida **1**. <sup>[d]</sup>Se forman productos de descomposición y no se aísla el producto **9**.

La reacción también fue compatible con restos butilo en el triple enlace (entradas 5–7). En el caso de **1k** y **1p** (*E/Z* = 1/1), su reacción de hidroxyciclación dio lugar a los alcoholes **9k** y **9p** como mezclas de diastereoisómeros (r.d. = 1/1) y con rendimientos del 72 y 67%, respectivamente (entradas 5 y 7). Cabe destacar que con la obtención de **diast-m** volvió a demostrarse la pérdida de estereoespecificidad con sustratos con un grupo *p*-metoxifenilo sobre la olefina (**1m**) (entrada 6).

Por otro lado, esta reacción de hidroxyciclación presentó ciertas limitaciones en la naturaleza del sustrato. Por ejemplo, con sustituyentes sobre la olefina tales como un 2-clorofenilo (**1i**), la presencia de productos de descomposición impidió la purificación del alcohol correspondiente. Por su parte, con el *o*-(alquinil)estireno **1o**, que presenta un resto butilo en el triple enlace y un grupo 4-clorofenilo en la posición  $\beta$  de la olefina, tuvo lugar la formación competitiva del benzofulveno **diast-3o**.

Considerando los resultados descritos podemos concluir que la reacción de hidrox ciclación es, en general, estereoespecífica, aunque presentando limitaciones en cuanto al tipo de sustrato de partida, debidas posiblemente al medio de reacción. El hecho de cambiar la polaridad al emplear la mezcla de disolventes DCM/dioxano, también puede influir sobre la estereoespecificidad de la reacción. Cuando los *o*-(alquínil)estirenos de partida presentan grupos aromáticos más pobres como sustituyentes en la posición  $\beta$  de la olefina, la reactividad es más baja, y ante la imposibilidad de calentar las reacciones por la formación de productos de descomposición, se puede favorecer la competencia de reacciones laterales.

Complementariamente se procedió a evaluar más en profundidad el alcance de la reacción de hidrox ciclación empleando para ello los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -alquil y  $\beta$ -alquenil sustituidos **2** (Tabla 1.5.4).

**Tabla 1.5.4** Síntesis de los indenos hidroxifuncionalizados **10** a partir de los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -alquil y  $\beta$ -alquenil sustituidos **2**<sup>[a]</sup>

| Entrada | <b>2</b>  | R <sup>1</sup>                          | R <sup>2</sup>                          | <i>E/Z</i> | <b>10</b>      | d.r. <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[c]</sup> |
|---------|-----------|---|---|------------|----------------|---------------------|-------------------------|
| 1       | <b>2a</b> | Ph                                      | Me                                      | 1/0        | <b>10a</b>     | >20/1               | 75                      |
| 2       | <b>2c</b> | Ph                                      | <i>n</i> -Bu                            | 1/0        | <b>10c</b>     | >20/1               | 77                      |
| 3       | <b>2l</b> | Ph                                      | <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | 1/0        | <b>10l</b>     | 6/1                 | 65 <sup>[d]</sup>       |
| 4       | <b>2h</b> | Ph                                      | CH <sub>2</sub> =CH                     | 1/0        | <b>10h</b>     | 2/1                 | 34 <sup>[e,f]</sup>     |
| 5       | <b>2h</b> | Ph                                      | CH <sub>2</sub> =CH                     | 1,6/1      | <b>diast-h</b> | 1,2/1               | 65                      |
| 6       | <b>2i</b> | Ph                                      | (Me) <sub>2</sub> CH=CH                 | 1,3/1      | <b>10i</b>     | >20/1               | 64 <sup>[g]</sup>       |
| 7       | <b>2m</b> | <i>n</i> -Bu                            | CH <sub>2</sub> =CH                     | 1/1        | <b>10m</b>     | 4/1                 | 50 <sup>[g]</sup>       |
| 8       | <b>2m</b> | <i>n</i> -Bu                            | CH <sub>2</sub> =CH                     | 1/4,5      | <b>10m</b>     | >20/1               | 54                      |
| 9       | <b>2n</b> | <i>n</i> -Bu                            | (Me) <sub>2</sub> CH=CH                 | 1/2        | <b>10n</b>     | 2/1                 | 40 <sup>[g]</sup>       |
| 10      | <b>2p</b> | <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | <i>n</i> -Pr                            | 1/0        | <b>10p</b>     | >20/1               | 71                      |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol del *o*-alquínilestireno **2**, 5 mol% de catalizador, H<sub>2</sub>O (7 eq.) en DCM/dioxano (1/1) (1 mL), a t.a durante 16 h. <sup>[b]</sup>Relación de diastereoisómeros determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a los sustratos de partida **2**. <sup>[d]</sup>No se ha podido caracterizar apropiadamente el producto **10d**. <sup>[e]</sup>Conversión del 73%. <sup>[f]</sup>Rendimiento bajo debido a la formación de un subproducto no identificado. <sup>[g]</sup>Formación de un subproducto no identificado en la reacción.

Este proceso permitió acceder a una pequeña serie de alcoholes **10** con grupos en posición R<sup>2</sup> tanto alquílicos (entradas 1–3 y 10) como alquénilo (entradas 4–9), presentando como sustituyente en el triple enlace (R<sup>1</sup>) grupos fenilo, butilo o ciclopropilo. La reacción de (*E*)-**2a**, con un grupo metilo en la posición  $\beta$  de la olefina, dio como resultado **10a** como un único diastereoisómero y con un rendimiento del 75% (entrada 1). Cuando el sustituyente alquílico era un grupo butilo, se obtuvo **10c** con un rendimiento del 77% y como un único diastereoisómero (entrada 2). Sin embargo, con un ciclopropilo se obtuvo **10l** como mezcla de diastereoisómeros (r.d. = 6/1), partiendo de (*E*)-**2l**, y con un rendimiento del 65%, aunque el producto no se consiguió purificar apropiadamente (entrada 3).

La hidrox ciclación de los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -alquénil sustituidos **2h,i,m,n** no fue estereoespecífica en ninguno de los casos. El producto hidrox ciclado **10h**, que proviene de **1h** con un resto vinilo en el doble enlace, se obtuvo con una r.d. = 2/1 partiendo de (*E*)-**2h**, mientras que partiendo de una mezcla *E/Z* = 1,6/1 se obtuvo **diast-h** con una r.d. = 1,2/1 (entradas 4 y 5). Cabe señalar que en el primer caso la conversión fue tan solo del 73%. Por su parte, la reacción de **2i** con un resto alquénilo dimetilsustituído y como mezcla de isómeros geométricos (*E/Z* = 1,3/1) dio como resultado el alcohol **10i** como un único diastereoisómero y un rendimiento del 64% (entrada 6). Cuando el sustituyente del triple enlace es butilo, partiendo de **2m** como mezcla *E/Z* = 1/1, se obtuvo **10m** con una r.d. = 4/1 (entrada 7). Sin embargo, **10m** se obtuvo como un único diastereoisómero partiendo de una fracción enriquecida en la olefina *Z* de **2m** (entrada 8). También se llevó a cabo la reacción de **2n**, como mezcla *E/Z* = 1/2, la cual dio lugar a la formación de **10n** con una r.d. = 2/1 (entrada 9).

En último lugar, la reacción de (*E*)-**2p**, que presenta un grupo ciclopropilo en el triple enlace, dio como resultado **10p** como un único diastereoisómero y con un rendimiento del 71% (entrada 10).

#### 1.5.1.4. Conclusiones

Podemos concluir que mediante reacciones de hidrox ciclación sobre los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -monosustituídos hemos sido capaces de sintetizar una familia de 1-( $\alpha$ -hidroxibencil)- y 1-( $\alpha$ -hidroxialquil)-1*H*-indenos con rendimientos de moderados a buenos. La hidrox ciclación ha sido compatible con sustratos de partida que presentaban en la posición olefínica grupos aromáticos, alquílicos y alquénilos, no siendo en todos los casos una reacción

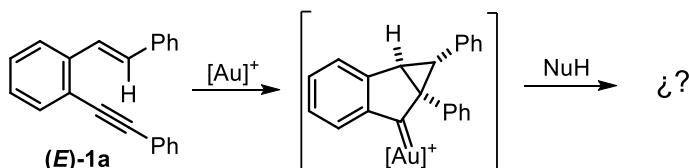


estereoespecífica ya que la riqueza o pobreza electrónica de los sustratos de partida, así como la polaridad del medio de reacción, han influido sobre la estereoespecificidad del proceso.

Además, con el análisis por difracción de rayos X de uno de estos productos hidroxicicladados hemos podido confirmar la stereoquímica propuesta para el diastereoisómero que se obtiene al partir de un *o*-(alquínil)estireno con stereoquímica *E* en el doble enlace.

### 1.5.2. Otras reacciones de ciclación nucleofílica: síntesis de los indenos funcionalizados **11** y **12** y los tetrahidrociclopropa[*a*]indenos **13**

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en las reacciones de ciclación nucleofílica de los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -monosustituídos **1** y **2** al utilizar nucleófilos externos tales como metanol y agua, nos planteamos en este punto ampliar el estudio de su comportamiento en presencia de otro tipo de nucleófilos comprobando, complementariamente, la influencia de la naturaleza de los nucleófilos sobre la estereoselectividad del proceso (Esquema 1.26).

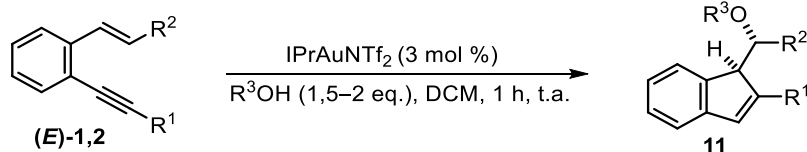


Esquema 1.26

Para afrontar el objetivo planteado se tomó como sustrato modelo el *o*-(alquínil)estireno (*E*)-**1a** llevándose a cabo la reacción bajo las condiciones descritas para la síntesis de los indenos metoxifuncionalizados **4** y **5**, IPrAuNTf<sub>2</sub> como catalizador, en DCM como disolvente a t.a., en presencia de varios nucleófilos oxigenados que aparecen recogidos en la Tabla 1.5.5.

En primera instancia se probaron una variedad de alcoholes primarios y secundarios obteniéndose los indenos alcoxi-funcionalizados **11a-e** con muy buenos rendimientos y de forma diastereoespecífica (entradas 1–5). El empleo de *s*-BuOH dio lugar a la formación de 2 diastereoisómeros muy mayoritarios, observándose los otros dos en una proporción <10% (entrada 6). Los diastereoisómeros mayoritarios de **11f** son los generados debido a la introducción de un nuevo centro estereogénico por el nucleófilo.

**Tabla 1.5.5** Síntesis de los indenos oxígeno-funcionalizados **11** a partir de (*E*)-**1a**<sup>[a]</sup>



| Ent               | <b>1,2</b> | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> OH   | <b>11</b>   | d.r. <sup>[b]</sup>    | Rto. (%) <sup>[c]</sup> |
|-------------------|------------|----------------|----------------|---|-------------|------------------------|-------------------------|
| 1                 | <b>1a</b>  | Ph             | Ph             | EtOH  | <b>11a</b>  | >20/1                  | 91                      |
| 2                 | <b>1a</b>  | Ph             | Ph             | <i>n</i> -BuOH  | <b>11b</b>  | >20/1                  | 86                      |
| 3                 | <b>1a</b>  | Ph             | Ph             | CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> OH                                   | <b>11c</b>  | >20/1                  | 82                      |
| 4                 | <b>1a</b>  | Ph             | Ph             | PhCH <sub>2</sub> OH  | <b>11d</b>  | >20/1                  | 71                      |
| 5 <sup>[d]</sup>  | <b>1a</b>  | Ph             | Ph             | <i>i</i> -PrOH  | <b>11e</b>  | >20/1                  | 80                      |
| 6 <sup>[d]</sup>  | <b>1a</b>  | Ph             | Ph             | <i>s</i> -BuOH  | <b>11f</b>  | 1,1/1 <sup>[e,f]</sup> | 73                      |
| 7                 | <b>1a</b>  | Ph             | Ph             | OH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH                                  | <b>11'g</b> | 10/1 <sup>[g]</sup>    | 54                      |
| 8                 | <b>1a</b>  | Ph             | Ph             | AcOH  | <b>11h</b>  | >20/1                  | 80 <sup>[h]</sup>       |
| 9                 | <b>1a</b>  | Ph             | Ph             | CH <sub>3</sub> C(O)CH <sub>2</sub> C(O)CH <sub>3</sub>                 | <b>11i</b>  | 10/1                   | 51 <sup>[i]</sup>       |
| 10 <sup>[j]</sup> | <b>1a</b>  | Ph             | Ph             | (O)C-CH <sub>2</sub> -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>[k]</sup> | <b>11j</b>  | >20/1                  | 86                      |
| 11 <sup>[d]</sup> | <b>1a</b>  | Ph             | Ph             | ( <i>S</i> )-MeCH(CO <sub>2</sub> Et)OH                                 | <b>11k</b>  | 1,4/1 <sup>[e,f]</sup> | 70 <sup>[l]</sup>       |
| 12 <sup>[d]</sup> | <b>1k</b>  | <i>n</i> -Bu   | Ph             | CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> OH                                   | <b>11l</b>  | >20/1                  | 84                      |
| 13 <sup>[d]</sup> | <b>1k</b>  | <i>n</i> -Bu   | Ph             | AcOH  | <b>11m</b>  | >20/1                  | 71 <sup>[h]</sup>       |
| 14                | <b>1k</b>  | <i>n</i> -Bu   | Ph             | ( <i>S</i> )-MeCH(CO <sub>2</sub> Et)OH                                 | <b>11n</b>  | 1,5/1 <sup>[e,f]</sup> | 69 <sup>[l]</sup>       |
| 15 <sup>[d]</sup> | <b>2c</b>  | Ph             | <i>n</i> -Bu   | CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> OH                                   | <b>11o</b>  | >20/1                  | 72                      |
| 16                | <b>2c</b>  | Ph             | <i>n</i> -Bu   | AcOH  | <b>11p</b>  | >20/1                  | 72 <sup>[h]</sup>       |
| 17                | <b>2p</b>  | <i>c</i> -Pr   | <i>n</i> -Bu   | CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> OH                                   | <b>11q</b>  | >20/1                  | 82                      |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol del *o*-alquinilestireno (*E*)-**1a**, 3 mol% de catalizador, ROH (1,5–2 eq.) en DCM (1 mL), a t.a durante 1 h. <sup>[b]</sup>Relación de diastereoisómeros determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a los sustratos de partida **1**. <sup>[d]</sup>Tiempo de reacción: 3 h. <sup>[e]</sup>La r.d. se refiere a la mezcla de diastereoisómeros generados por la formación de un nuevo centro estereogénico introducido por el *s*-BuOH (**11f**) y el (*S*)-lactato de etilo (**11k** y **11n**). <sup>[f]</sup>Los otros dos diastereoisómeros se observan con una proporción <10%. <sup>[g]</sup>La r.d. se refiere al producto de doble adición **11'g**. <sup>[h]</sup>Formación de un ~10% de producto hidrociclado **9a**, **9k**, **10c**. <sup>[i]</sup>Formación de un 12% del benzofulveno **3a**. <sup>[j]</sup>Tiempo de reacción: 16 h. <sup>[k]</sup>1,3-ciclohexanodiona. <sup>[l]</sup>Rendimiento global aislado de los dos diastereoisómeros mayoritarios.

En el caso de emplear un diol tal como el etilenglicol, se obtuvo mayoritariamente (10/1) el producto de doble adición **11'g** con un rendimiento del 54% (entrada 7). Es destacable que la reacción también resultó ser compatible con un ácido carboxílico como el ácido acético obteniéndose, en tal

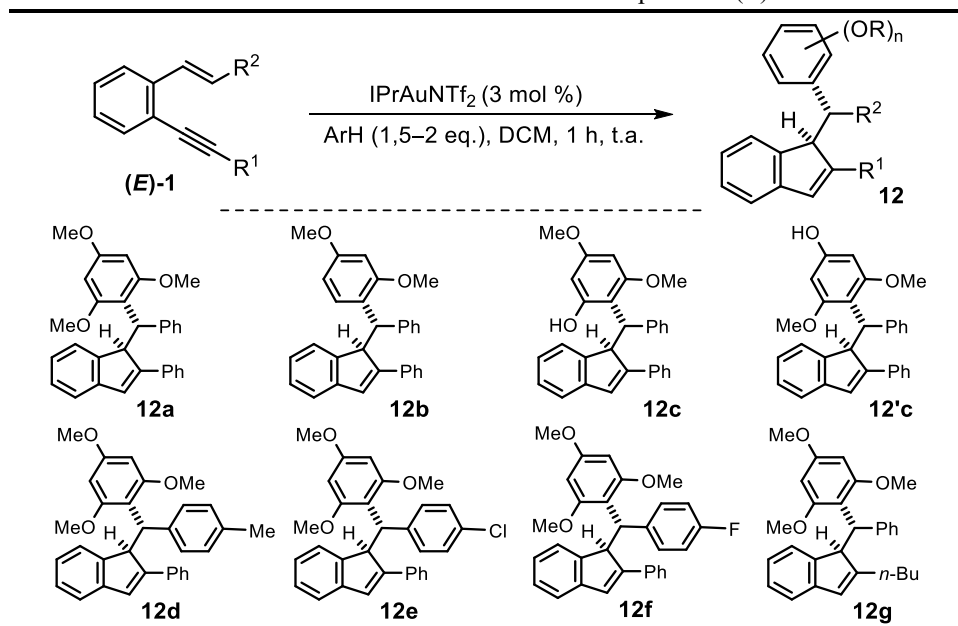
caso, el acetato **11h** con un rendimiento del 87% y también de manera diastereoespecífica, aunque también se obtuvo un 10% del hidroxindeno **9a** debido al agua que presentaba el ácido acético (entrada 8).

A continuación nos propusimos emplear otros nucleófilos que pudieran dar lugar a la formación de nuevos enlaces C–C, tales como 1,3-dicarbonilos. Sin embargo, al añadir compuestos 1,3-dicarbonílicos, como la acetilacetona y la 1,3-ciclohexanodiona, los productos obtenidos fueron selectivamente **11i** y **11j**, procedentes de un proceso de *O*-alquilación en vez de los correspondientes de una *C*-alquilación (entradas 9 y 10). Cabe reseñar que en el caso de utilizar la acetilacetona pudo apreciarse una ligera pérdida de la estereoespecificidad, además de la formación de pequeñas cantidades del benzofulveno **3a**, y en el caso de la 1,3-ciclohexanodiona hubo de incrementarse el tiempo de reacción para lograr conversión completa. En este punto, se pensó en utilizar un nucleófilo quiral, tal como el (*S*)-lactato de etilo, el cual condujo a la formación de **11k** como mezcla de dos diastereoisómeros mayoritarios (se observan trazas de los otros dos) y con un rendimiento del 70% (entrada 11). Estos diastereoisómeros son los generados debido a la introducción de un nuevo centro estereogénico definido por el (*S*)-lactato de etilo. Además, los dos diastereoisómeros mayoritarios de **11k** pudieron aislarse de forma independiente por lo que son productos enantioméricamente puros, aunque su configuración absoluta no ha sido determinada.

Además, se amplió el estudio de la adición de nucleófilos a otros sustratos de partida, como por ejemplo **1k** que presenta un resto alquílico en el triple enlace (entradas 12–14), así como **2c** y **2o** con un grupo *n*-butilo en la olefina (entradas 15–17). En estos casos, se obtuvieron **11l**, **11o** y **11q** con muy buenos rendimientos al emplear alcohol alílico (entradas 11, 15 y 17), así como **11m** y **11p** cuando se utilizó ácido acético (entradas 12 y 15). Finalmente, el (*S*)-lactato de etilo también se empleó en la reacción con **1k**, obteniéndose mayoritariamente dos diastereoisómeros enantioméricamente puros con un rendimiento global del 69% (entrada 14), los cuales fueron aislados de forma independiente tras cromatografía en columna.

También se probaron como nucleófilos compuestos aromáticos ricos tales como el 1,3,5-trimetoxibenceno, el 1,3-dimetoxibenceno y el 3,5-dimetoxifenol obteniéndose, en estos casos, los productos procedentes de un proceso tipo Friedel-Crafts de *C*-alquilación (Tabla 1.5.6).

**Tabla 1.5.6** Síntesis de los 1-diarilmetil-1*H*-indenos **12** a partir de (*E*)-**1**<sup>[a]</sup>



| Entrada          | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                            | NuH   | <b>12</b>                      | d.r. <sup>[b]</sup>  | Rto. (%) <sup>[c]</sup> |
|------------------|----------------|---|---|--------------------------------|----------------------|-------------------------|
| 1 <sup>[d]</sup> | Ph             | Ph  | 1,3,5-(MeO) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>  | <b>12a</b>                     | >20/1                | 84                      |
| 2                | Ph             | Ph  | 1,3-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>    | <b>12b</b>                     | 8/1                  | 76                      |
| 3                | Ph             | Ph  | 3,5-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> OH | <b>12c</b> + <b>12'c</b> (2/1) | >20/1 <sup>[e]</sup> | 45 <sup>[f]</sup>       |
| 4                | Ph             | <i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 1,3,5-(MeO) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>  | <b>12d</b>                     | >20/1                | 80                      |
| 5                | Ph             | <i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 1,3,5-(MeO) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>  | <b>12e</b>                     | >20/1                | 83                      |
| 6                | Ph             | <i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 1,3,5-(MeO) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>  | <b>12f</b>                     | >20/1                | 74                      |
| 7                | <i>n</i> -Bu   | Ph  | 1,3,5-(MeO) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>  | <b>12g</b>                     | >20/1                | 83                      |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol del *o*-alquinilestireno (*E*)-**1a**, 3 mol% de catalizador, ArH (1,5–2 eq.) en DCM (1 mL), a t.a durante 1 h. <sup>[b]</sup>Relación de diastereoisómeros determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a los sustratos de partida **1**. <sup>[d]</sup>Tiempo de reacción: 16 h. <sup>[e]</sup>Relación de diastereoisómeros en ambos regioisómeros. <sup>[f]</sup>Rendimiento del regioisómero **12c**.

La reacción de ciclación nucleofílica utilizando 1,3,5-trimetoxibenceno resultó ser estereoespecífica obteniéndose **12a** como un único diastereoisómero y con un rendimiento del 84% tras 16 h (entrada 1). Sin embargo, empleando 1,3-dimetoxibenceno como nucleófilo, el correspondiente indeno **12b** fue obtenido como mezcla de diastereoisómeros (r.d. = 8/1) y un rendimiento del 76% (entrada 2). Por su parte, el empleo de 3,5-dimetoxifenol dio como resultado una mezcla de los regioisómeros **12c** y **12'c** en proporciones ~ 2/1

debido a la presencia de dos posiciones nucleofílicas diferentes en el anillo aromático (entrada 3). El regioisómero **12c** se obtuvo como un único diastereoisómero y con un rendimiento del 45%, el cual pudo ser aislado tras cromatografía de columna. Por su parte el regioisómero **12'c** se aisló contaminado con 3,5-dimetoxifenol, aunque también como un único diastereoisómero. Por otro lado, se obtuvieron los productos **12d-g** con buenos rendimientos y de forma estereoespecífica a partir de sustratos de partida que presentaban diferentes sustituyentes en el anillo aromático de la olefina (**1b**, **1e**, **1f**), así como un resto butilo en el triple enlace (**1k**) (entradas 4–7).

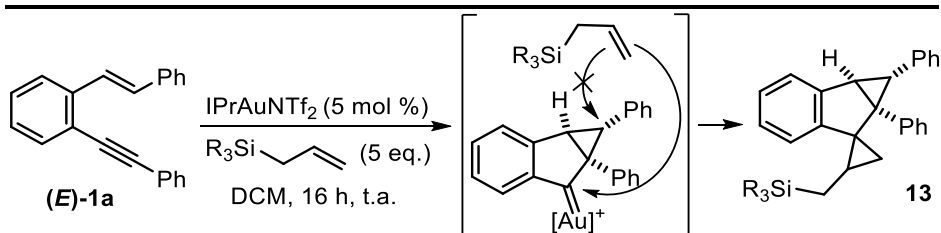
En estos casos, la estereoquímica propuesta para los diastereoisómeros obtenidos se asignó en base a los resultados proporcionados por el análisis de difracción de rayos X del hidroxiindeno **9n**.

Desafortunadamente, cuando se probaron otro tipo de compuestos como posibles nucleófilos la reacción no tuvo lugar. Así, utilizando tiofenol, *N*-metilindol, nitrosobenceno, 2-oxazolidinona, *p*-toluensulfonamida o dietil fosfonato se recuperó el sustrato de partida, mientras que con benzaldehído, ácido benzoico y trifluoroetanol se generó el benzofulveno **3a**.

A continuación, se decidió realizar la reacción de ciclación nucleofílica empleando como nucleófilos alilsilanos. Sin embargo, las reacciones del *o*-(alquinil)estireno (*E*)-**1a** con aliltrimetilsilano y aliltrifenilsilano en presencia de IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%), en DCM como disolvente a t.a. y durante 16 h, no dieron como resultado los productos esperados del ataque nucleofílico del alilsilano al intermedio de reacción sino que, sorprendentemente, obtuvimos los productos **13**, procedentes de una reacción de ciclopropanación (Tabla 1.5.7).

Así, la reacción de (*E*)-**1a** con aliltrimetilsilano dio lugar a la formación de **13a**, como un único diastereoisómero y con un rendimiento del 52% (entrada 1). Por su parte, utilizando aliltrifenilsilano se obtuvo **13b**, también como único diastereoisómero, y con un rendimiento del 42% (entrada 2). El intento de asignación de la estereoquímica del diastereoisómero obtenido se realizó en base a experimentos NOESY llevados a cabo para los productos **13a** y **13b**, los cuales, desafortunadamente, no sirvieron para determinar completamente su estereoquímica. En la actualidad, se sigue estudiando esta reacción en el grupo de investigación.

**Tabla 1.5.7** Síntesis de los tetrahidrociclopropa[*a*]indenos **13** a partir de **1a**<sup>[a]</sup>



| Entrada | R  | Producto   | d.r. <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[c]</sup> |
|---------|----|------------|---------------------|-------------------------|
| 1       | Me | <b>13a</b> | >20/1               | 52                      |
| 2       | Ph | <b>13b</b> | >20/1               | 42                      |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol del *o*-alquiniestireno **1a**, 5 mol% de catalizador, olefina (5 eq.) en DCM (1 mL), a t.a durante 16 h. <sup>[b]</sup>Relación de diastereoisómeros determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido al sustrato de partida **1a**.

Cabe destacar que estos ejemplos nos permitieron capturar el intermedio ciclopropil carbeno de oro(I) propuesto, lo cual avala nuestra propuesta mecanística. Los rendimientos de los productos de ciclopropanación fueron moderados debido probablemente a que los tiempos largos de reacción para lograr conversión completa pueden favorecer la formación de productos de descomposición siendo, además, muy tedioso el proceso de la purificación cromatográfica.

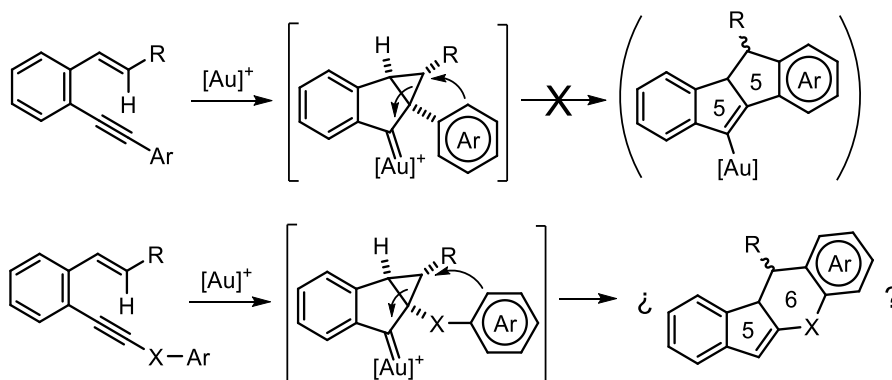
Buscando ampliar el alcance de este proceso de ciclopropanación también se probaron otras olefinas tales como estirenos con distinta sustitución en el anillo aromático, tales como *p*-metilestireno, *p*-metoxiestireno o 3,4-dihidroxiestireno, así como olefinas con mayor congestión estérica, tales como norborneno o ciclohexeno, y el etil vinil éter. En algunos de estos casos, se observó la formación del benzofulveno **3a**, procedente de la reacción de cicloisomerización competitiva, así como productos de descomposición, debido posiblemente al menor carácter nucleófilo de estas olefinas.

Podemos concluir que en estas reacciones de ciclación nucleofílica de *o*-(alquini)estirenos pueden utilizarse como nucleófilos diferentes alcoholes, ácidos carboxílicos y compuestos 1,3-dicarbonílicos los cuales se adicionan al intermedio de reacción a través del átomo de oxígeno. Por otro lado, empleando compuestos aromáticos ricos tiene lugar la formación de nuevos enlaces C–C mediante un proceso de *C*-alquilación. Finalmente, utilizando como nucleófilos alilsilanos, los productos obtenidos fueron los procedentes de una reacción de ciclopropanación cuyo alcance continúa siendo evaluado en nuestro grupo.

## 1.6 REACCIONES DE CICLACIÓN NUCLEOFÍLICA INTRAMOLECULAR

### 1.6.1. Objetivo

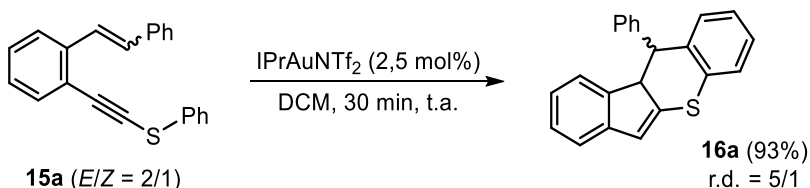
En vista de los resultados anteriormente comentados en los que la reacción de ciclación nucleofílica intermolecular con alcoholes y algunos compuestos aromáticos ricos tenía lugar satisfactoriamente, decidimos explorar la posibilidad de una ciclación en la que el nucleófilo se encontrara en el propio sustrato, lo que permitiría acceder a compuestos policíclicos. Sin embargo, hasta el momento no se había observado este ataque intramolecular en los *o*-(alquinil)estirenos con sustituyentes aromáticos sobre el triple enlace debido posiblemente a la desfavorable formación de dos ciclos de 5 miembros fusionados. En este punto decidimos diseñar un sustrato que incorporara un átomo más en el esqueleto para que pudiera tener lugar la formación de anillos de 5 y de 6 miembros la cual, a priori, sería más favorable (Esquema 1.27).



Esquema 1.27

### 1.6.2. Resultados preliminares

Con el objetivo arriba señalado en mente, en primer lugar se sintetizó como sustrato modelo el *o*-(alquinil)estireno **15a** como mezcla de isómeros geométricos *E/Z* = 2/1, y se estudió su comportamiento en presencia de un catalizador de oro(I) (Esquema 1.28).



Esquema 1.28

Así, la reacción de **15a** ( $E/Z = 2/1$ ), que presenta un grupo fenilo como sustituyente en la posición  $\beta$  de la olefina y un grupo feniltio en el triple enlace, con cantidades catalíticas de IPrAuNTf<sub>2</sub>, en DCM como disolvente a t.a. y durante 30 min dio como resultado el producto **16a** como mezcla de diastereoisómeros 5/1 y con un rendimiento del 93% (Esquema 1.28).

### 1.6.3. Preparación de los sustratos de partida **15**

En vista del buen resultado obtenido con ( $E/Z$ )-**15a**, se prepararon una serie de *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -monosustituídos **15**, como isómeros puros *E*, así como algunos enriquecidos en el isómero *Z*, siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Apartado 1.2.

Para la síntesis de los sustratos de partida (*E*)-**15**, se llevó a cabo la reacción de Wadsworth-Horner-Emmons entre el *o*-(trimetilsilil)etnil benzaldehído y los correspondientes dietil bencilfosfonatos con NaHMDS, dando lugar a los 2-(etnil)estirenos **14**, tras un proceso de desprotección *in situ* del triple enlace con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en metanol. A continuación la adición de *n*-BuLi en THF y el correspondiente tiosulfonato generó los *o*-(alquinil)estirenos **15** (Tabla 1.6.1).

Los sustratos **15**, que presentan un grupo aromático en la posición  $\beta$  de la olefina y un grupo ariltio con diferentes sustituyentes en el triple enlace, se consiguieron preparar con muy buenos rendimientos. Con respecto al sustituyente olefinico se sintetizaron *o*-(alquinil)estirenos con grupos aromáticos de diferente naturaleza electrónica (entradas 1–4). También se prepararon los sustratos **15e-g** los cuales presentan sustituyentes en el anillo de benceno, tales como flúor o metilendioxi (entradas 5–7). En cuanto a los sustituyentes en el triple enlace se prepararon *o*-(alquinil)estirenos en los que el resto ariltio presentaba grupos *p*-tolilo ó 1-naftilo (entradas 8 y 9), grupos ricos como *p*-metoxifenilo (entrada 10), y grupos pobres tales como *p*-clorofenilo, *p*-bromofenilo ó *o*-fluorofenilo (entradas 11–14), además de presentar diferentes patrones de sustitución (entrada 11 vs. 13).



**Tabla 1.6.1** Síntesis de  $\beta$ -aryl monosustituidos *o*-(alquínil)estirenos (*E*)-**15a-n**

1)  $\text{Ar}^1\text{CH}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$ , NaHMDS  
2)  $\text{K}_2\text{CO}_3$

| Ent | <b>15</b>                 | R <sup>1</sup>         | R <sup>2</sup> | Ar <sup>1</sup>                    | Ar <sup>2</sup>                    | Relación <i>E/Z</i> [a] | Rto. (%) [b] |
|-----|---------------------------|------------------------|----------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|--------------|
| 1   | <b>15a</b> <sup>[c]</sup> | H                      | H              | Ph                                 | Ph                                 | >20/1                   | 88           |
| 2   | <b>15b</b>                | H                      | H              | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | Ph                                 | >20/1                   | 84           |
| 3   | <b>15c</b>                | H                      | H              | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Ph                                 | >20/1                   | 75           |
| 4   | <b>15d</b>                | H                      | H              | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | Ph                                 | >20/1                   | 85           |
| 5   | <b>15e</b>                | F                      | H              | Ph                                 | Ph                                 | >20/1                   | 68           |
| 6   | <b>15f</b>                | -O-CH <sub>2</sub> -O- |                | Ph                                 | Ph                                 | >20/1                   | 72           |
| 7   | <b>15g</b>                | -O-CH <sub>2</sub> -O- |                | Ph                                 | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | >20/1                   | 74           |
| 8   | <b>15h</b>                | H                      | H              | Ph                                 | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | >20/1                   | 85           |
| 9   | <b>15i</b>                | H                      | H              | Ph                                 | 1-naftil                           | >20/1                   | 82           |
| 10  | <b>15j</b>                | H                      | H              | Ph                                 | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | >20/1                   | 88           |
| 11  | <b>15k</b>                | H                      | H              | Ph                                 | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | >20/1                   | 91           |
| 12  | <b>15l</b>                | H                      | H              | Ph                                 | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | >20/1                   | 78           |
| 13  | <b>15m</b>                | H                      | H              | Ph                                 | 2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | >20/1                   | 84           |
| 14  | <b>15n</b>                | H                      | H              | Ph                                 | 2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   | >20/1                   | 81           |

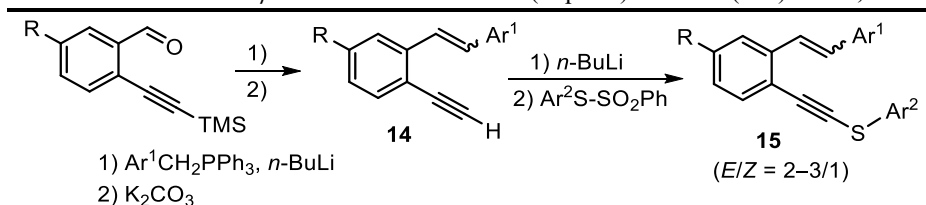
<sup>[a]</sup>Relación de isómeros *E/Z* determinado por <sup>1</sup>H-RMN del producto aislado tras cromatografía de columna.

<sup>[b]</sup>Rendimiento referido al 2-(etínil)estireno de partida **14**. <sup>[c]</sup>**15a** es el mismo sustrato que **1x** descrito en el Apartado 1.3.

Por otra parte, para preparar los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -arilsustituidos **15** como mezclas *E/Z*, se utilizó la reacción de Wittig mediante la cual se hace reaccionar el *o*-(trimetilsilil)etínil benzaldehído y los iluros de fósforo, preparados a partir de las correspondientes sales de fosfonio con *n*-BuLi en THF, seguido del proceso de desprotección del triple enlace con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en metanol, para generar los 2-(etínil)estirenos **14**, como mezclas de isómeros geométricos. La posterior adición de *n*-BuLi en THF y el correspondiente tiosulfonato permitió la preparación de los sustratos **15** que aparecen recogidos

en la Tabla 1.6.2 como mezclas  $E/Z = 2-3/1$ , y que presentan sustituyentes de diferente naturaleza electrónica en la posición  $\beta$  de la olefina (entradas 1-5) y en el grupo arilitio (entradas 6 y 7). Para el sustrato **15d** se consiguió aislar cromatográficamente una fracción como mezcla enriquecida en el isómero  $Z$  (8/1), mientras que para **15c** se consiguió una pequeña fracción del isómero  $Z$  puro (entrada 3).

**Tabla 1.6.2** Síntesis de  $\beta$ -aril monosustituídos *o*-(alquínil)estirenos ( $E/Z$ )-**15a-e,k**



| Ent | <b>15</b>                 | R | Ar <sup>1</sup>                    | Ar <sup>2</sup>                   | Relación $E/Z$ <sup>[a]</sup> | Rto. (%) <sup>[b]</sup> |
|-----|---------------------------|---|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 1   | <b>15a</b> <sup>[c]</sup> | H | Ph                                 | Ph                                | 2/1                           | 93                      |
| 2   | <b>15b</b>                | H | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | Ph                                | 3/1                           | 80                      |
| 3   | <b>15c</b>                | H | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Ph                                | <1/20                         | 70                      |
| 4   | <b>15d</b>                | H | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | Ph                                | 1/8                           | 83                      |
| 5   | <b>15e</b>                | F | Ph                                 | Ph                                | 2/1                           | 65                      |
| 6   | <b>15h</b>                | H | Ph                                 | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 2/1                           | 78                      |
| 7   | <b>15k</b>                | H | Ph                                 | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 3/1                           | 88                      |

<sup>[a]</sup>Relación de isómeros  $E/Z$  determinado por <sup>1</sup>H-RMN de una fracción seleccionada del producto aislado tras cromatografía de columna. <sup>[b]</sup>Rendimiento de la mezcla de isómeros ( $E/Z$ )-**15** referido al 2-etinil(estireno) de partida **14**. <sup>[c]</sup>**15a** es el mismo sustrato que **1x** descrito en el Apartado 1.3.

#### 1.6.4. Optimización del proceso

En vista del resultado preliminar obtenido (Esquema 1.28), se procedió a establecer las condiciones óptimas para esta reacción. Para ello se tomó como sustrato modelo el *o*-(alquínil)estireno ( $E$ )-**15a**, que presenta un grupo fenilo como sustituyente en la posición  $\beta$  de la olefina y un grupo feniltio en el triple enlace, y se enfrentó a diferentes complejos de oro (I) (Tabla 1.6.3).

**Tabla 1.6.3** Estudio de las condiciones de reacción para la ciclación de (*E*)-**15a**<sup>[a]</sup>

| Entrada          | Catalizador  | r.d. <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[b]</sup> |
|------------------|--|---------------------|-------------------------|
| 1                | Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>  | >20/1               | 71                      |
| 2                | XPhosAuNTf <sub>2</sub>  | >20/1               | 76                      |
| 3                | [(3,5- <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ] <sub>3</sub> PAuCl/AgNTf <sub>2</sub> | >20/1               | 88                      |
| 4                | IPrAuNTf <sub>2</sub>  | >20/1               | 85                      |
| 5 <sup>[c]</sup> | IPrAuNTf <sub>2</sub>  | >20/1               | 82                      |
| 6                | IPrAuCl/AgNTf <sub>2</sub>   | >20/1               | 85                      |
| 7                | IPrAuCl/AgSbF <sub>6</sub>   | >20/1               | 84                      |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,1 mmol de *o*-alquiniestireno **15a**, 2,5 mol% de catalizador, en DCM (1 mL), durante 30 min. <sup>[b]</sup>La relación de diastereoisómeros y el rendimiento se determinaron mediante patrón interno CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (1 M) en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Reacción llevada a cabo a 0 °C. XPhos = 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiopropilbifenilo. IPr = 1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno.

Se probaron catalizadores de oro(I) con ligandos fosfina (entrada 1 y 2), fosfito (entrada 3) y carbeno *N*-heterocíclico (entrada 4), siendo en todos los casos la conversión completa a los 30 min, a t.a. y en DCM como disolvente, obteniéndose **16a** de forma estereoselectiva y con muy buenos rendimientos. Adicionalmente, se realizó una prueba a 0 °C para comprobar si la temperatura ejercía una influencia en la estereoselectividad del proceso o en la velocidad de la reacción y así, utilizando como catalizador IPrAuNTf<sub>2</sub>, se obtuvo **16a** como un único diastereoisómero y con un rendimiento del 82% en el mismo tiempo de reacción (entrada 5).

A continuación se estudió el efecto de la plata como contraión del catalizador y para ello, se llevó a cabo la reacción de (*E*)-**15a** con el sistema catalítico constituido por IPrAuCl y una sal de plata (AgNTf<sub>2</sub> ó AgSbF<sub>6</sub>), obteniéndose en ambos casos el producto **16a** como un único diastereoisómero y buenos rendimientos (entradas 6 y 7).

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la optimización pudimos concluir que, a pesar de no encontrar diferencias significativas entre los catalizadores estudiados, así como la casi nula influencia de la sal de plata, se consideró que el catalizador óptimo era IPrAuNTf<sub>2</sub>. Por consiguiente, las condiciones óptimas para este tipo de reacciones de ciclación nucleofílica intramolecular se establecieron en 2,5 mol% de catalizador en DCM a t.a.

### 1.6.5. Alcance de la reacción

Partiendo de los *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -monosustituídos **15** preparados, se procedió a estudiar su comportamiento bajo las condiciones óptimas de reacción establecidas. En primer lugar se estudió el alcance de la reacción para los sustratos  $\beta$ -aril monosustituídos (*E*)-**15a-n**. A partir de ellos fue posible sintetizar una familia de dihidroindeno[2,1-*b*]tiocromenos **16** con buenos rendimientos y de forma diastereoselectiva en la mayoría de los casos (Tabla 1.6.4).

**Tabla 1.6.4** Síntesis de los dihidroindeno[2,1-*b*]tiocromenos **16** a partir de (*E*)-**15**<sup>[a]</sup>

| Ent | <b>15</b>  | R <sup>1</sup>         | R <sup>2</sup> | Ar <sup>1</sup>                    | Ar <sup>2</sup>                    | <b>16</b>  | r.d. <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[c]</sup> |
|-----|------------|------------------------|----------------|------------------------------------|------------------------------------|------------|---------------------|-------------------------|
| 1   | <b>15a</b> | H                      | H              | Ph                                 | Ph                                 | <b>16a</b> | >20/1               | 71                      |
| 2   | <b>15b</b> | H                      | H              | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | Ph                                 | <b>16b</b> | >20/1               | 82                      |
| 3   | <b>15c</b> | H                      | H              | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Ph                                 | <b>16c</b> | >20/1               | 88                      |
| 4   | <b>15d</b> | H                      | H              | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | Ph                                 | <b>16d</b> | >20/1               | 80                      |
| 5   | <b>15e</b> | F                      | H              | Ph                                 | Ph                                 | <b>16e</b> | >20/1               | 77                      |
| 6   | <b>15f</b> | -O-CH <sub>2</sub> -O- |                | Ph                                 | Ph                                 | <b>16f</b> | >20/1               | 80                      |
| 7   | <b>15g</b> | -O-CH <sub>2</sub> -O- |                | Ph                                 | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | <b>16g</b> | 8/1                 | 76                      |
| 8   | <b>15h</b> | H                      | H              | Ph                                 | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | <b>16h</b> | >20/1               | 85                      |
| 9   | <b>15i</b> | H                      | H              | Ph                                 | 1-naftil                           | <b>16i</b> | >20/1               | 83                      |
| 10  | <b>15j</b> | H                      | H              | Ph                                 | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>16j</b> | 10/1                | 87                      |
| 11  | <b>15k</b> | H                      | H              | Ph                                 | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | <b>16k</b> | 10/1                | 82                      |
| 12  | <b>15l</b> | H                      | H              | Ph                                 | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | <b>16l</b> | >20/1               | 88                      |
| 13  | <b>15m</b> | H                      | H              | Ph                                 | 2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | <b>16m</b> | 8/1                 | 83                      |
| 14  | <b>15n</b> | H                      | H              | Ph                                 | 2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   | <b>16n</b> | >20/1               | 78                      |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol de *o*-alquinilestireno (*E*)-**15**, 2,5 mol% de catalizador en DCM (1 mL), a t.a durante 30 min. <sup>[b]</sup>Relación de diastereoisómeros determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción.

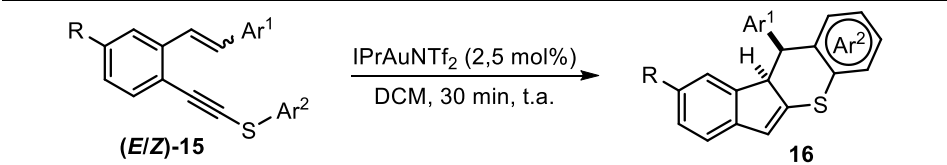
<sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a los sustratos de partida **15**.

Se ha demostrado que este proceso tolera la presencia de sustituyentes de diferente naturaleza electrónica en la posición  $\beta$  de la olefina, dando lugar a los correspondientes productos **16a-d** como un único diastereoisómero (entradas 1–4). La reacción de los sustratos (*E*)-**15e-g** dio como resultado de forma estereoselectiva **16e** y **16f**, mientras que **16g** fue obtenido con una r.d. = 8/1 (entradas 5–7). En lo que respecta a los sustratos con diferentes grupos aromáticos en el resto ariltio, los productos también fueron obtenidos estereoselectivamente y con rendimientos de buenos a excelentes (entradas 8, 9, 12 y 14). En el caso de sustituyentes tales como *p*-tolilo ó 1-naftilo, se obtuvieron **16h** y **16i** como un único diastereoisómero, mientras que cuando el sustituyente era un grupo *p*-metoxifenilo o *p*-clorofenilo, los productos **16j** y **16k** se obtuvieron con una r.d. = 10/1 (entradas 10 y 11). En el caso del sustrato **15l**, que presenta un grupo *p*-bromofenilo sobre el azufre se obtuvo **16l** como un único diastereoisómero (entrada 12). Por otro lado, al emplear sustratos con un sustituyente aromático *orto*-sustituido en el grupo ariltio, encontramos que la reacción de (*E*)-**15m** da lugar al producto **16m** con una r.d. = 8/1 (entrada 13), aunque **16n**, que presenta un átomo de flúor en lugar del cloro, se obtuvo como un único diastereoisómero (entrada 14).

Cabe señalar en este punto que la estereoquímica de estos productos **16** fue determinada mediante experimentos bidimensionales NOESY.

A continuación se procedió al estudio de la influencia de la estereoquímica de los sustratos de partida sobre el transcurso estereoquímico del proceso. Para ello, se llevó a cabo la reacción partiendo de los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -monosustituidos **15** como mezcla de isómeros *E/Z*, ya que únicamente fue posible aislar el isómero *Z* puro para el sustrato **15c** (Tabla 1.6.5).

Los *o*-(alquínil)estirenos **15a,b,e,h,k**, como mezclas de isómeros (*E/Z* = 2–3/1), dieron lugar a los correspondientes productos **16a,b,e,h,k** con muy buenos rendimientos, aunque no de forma estereoespecífica, ya que en estos casos se formó mayoritariamente un diastereoisómero, el mismo que cuando partíamos de (*E*)-**15** (entradas 1, 2, 5–7). En el caso en el que el sustituyente en la posición  $\beta$  de la olefina es un grupo *p*-metoxifenilo, y partiendo del isómero *Z*, se obtuvo el producto **16c** con un rendimiento del 88% como un único diastereoisómero, siendo el mismo que se obtuvo partiendo de (*E*)-**15c** (entrada 3). Sin embargo, partiendo de **15d** como mezcla enriquecida en el isómero *Z* (8/1), la reacción dio lugar a **16d** con una r.d. = 1,2/1 y un rendimiento del 80% (entrada 4).

**Tabla 1.6.5** Síntesis de los dihidroindeno[2,1-*b*]tiocromenos **16** a partir de (*E/Z*)-**15**<sup>[a]</sup>


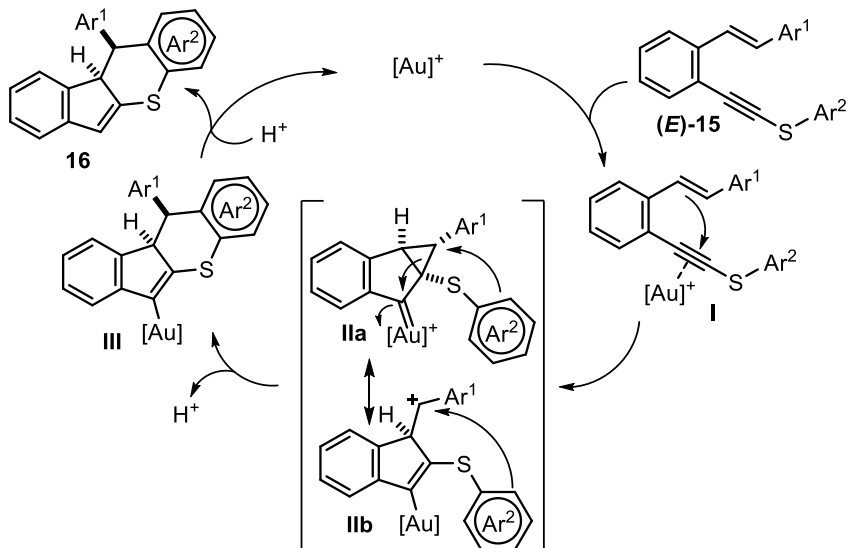
| Ent | <b>15</b>  | R | Ar <sup>1</sup>                    | Ar <sup>2</sup>                   | <i>E/Z</i> | <b>16</b>  | r.d. <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[c]</sup> |
|-----|------------|---|------------------------------------|-----------------------------------|------------|------------|---------------------|-------------------------|
| 1   | <b>15a</b> | H | Ph                                 | Ph                                | 2/1        | <b>16a</b> | 5/1                 | 81                      |
| 2   | <b>15b</b> | H | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | Ph                                | 3/1        | <b>16b</b> | 10/1                | 84                      |
| 3   | <b>15c</b> | H | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Ph                                | <1/20      | <b>16c</b> | >20/1               | 88                      |
| 4   | <b>15d</b> | H | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | Ph                                | 1/8        | <b>16d</b> | 1,2/1               | 80                      |
| 5   | <b>15e</b> | F | Ph                                 | Ph                                | 2/1        | <b>16e</b> | 8/1                 | 78                      |
| 6   | <b>15h</b> | H | Ph                                 | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 2/1        | <b>16h</b> | 6/1                 | 85                      |
| 7   | <b>15k</b> | H | Ph                                 | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 3/1        | <b>16k</b> | 5/1                 | 80                      |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol de *o*-alquinilestireno **15**, 2,5 mol% de catalizador en DCM (1 mL), a t.a. durante 30 min <sup>[b]</sup>Relación de diastereoisómeros determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción.

<sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a los sustratos de partida **15**.

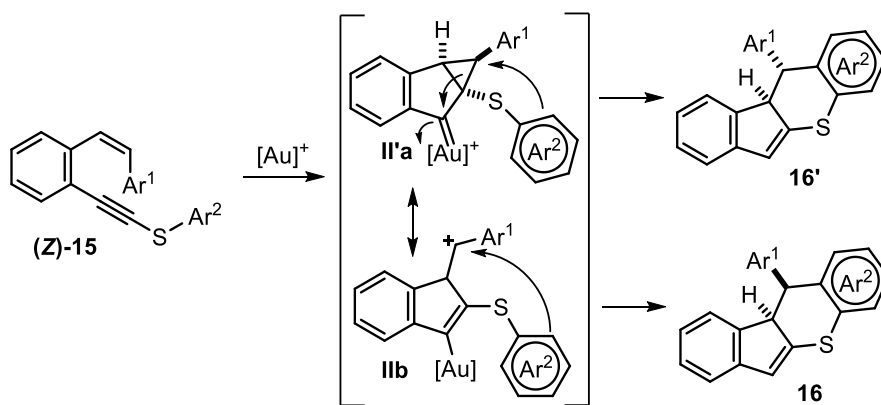
Estos resultados confirman que la reacción no es estereoespecífica ya que independientemente de la estereoquímica de los sustratos de partida se forma mayoritaria o únicamente el mismo diastereoisómero del producto final, aunque puede apreciarse una ligera influencia del tipo de sustituyente de los *o*-(alquinil)estirenos sobre el resultado estereoquímico del proceso, lo cual será explicado con mayor profundidad a continuación, una vez comentada la propuesta mecanística sugerida para esta reacción (Esquema 1.29).

La reacción se iniciaría con la coordinación del complejo catiónico de Au(I) al triple enlace de (*E*)-**15** generando el intermedio **I**. A continuación, se produciría el ataque de la olefina al triple enlace activado mediante una ciclación formal 5-*endo*, dando lugar a la formación de un anillo de cinco miembros. Así, se generaría un intermedio de reacción que sería resultado de la combinación de las dos formas extremas representadas, el ciclopropil carbeno de oro(I) **IIa** y el carbocatión **IIb**. Seguidamente tendría lugar el ataque nucleofílico intramolecular del resto arilo del grupo ariltio, dando lugar a la formación de un nuevo anillo de 6 miembros para generar, tras el proceso de protodesmetalación del intermedio vinil oro **III**, los dihidroindeno[2,1-*b*]tiocromenos **16** finalmente obtenidos (Esquema 1.29).



Esquema 1.29

La formación estereoselectiva de un diastereoisómero cuando partimos de los sustratos  $(E)$ -15 podría, en principio, deberse a la mayor contribución del ciclopropil carbeno **IIa**, el cual al tratarse de una estructura cerrada favorecería el ataque concertado del nucleófilo dando lugar a uno de los diastereoisómeros, independientemente del tipo de sustitución del  $o$ -(alquínil)estireno. Por otro lado, cuando partimos de mezclas  $E/Z$  obtenemos mezclas de diastereoisómeros como producto de reacción, sin embargo la reacción no es completamente estereoselectiva debido probablemente al papel que desempeña el intermedio de reacción procedente de la ciclación del isómero  $Z$  (Esquema 1.30).



Esquema 1.30

En estos casos, la contribución de las dos formas resonantes más extremas mediante las cuales representamos el intermedio de reacción a partir del isómero *Z*, **II'a** y **IIb**, competirían, ya que si se tratase de un ataque intramolecular concertado tendría lugar la formación selectiva de **16'**, y sin embargo, se obtienen mezclas de diastereoisómeros. Esto podría explicarse ya que debido posiblemente a efectos estéricos, la formación de **16'** a través del ciclopropil carbeno **II'a** no se encontraría tan favorecida. Por ello, podría aumentar la contribución del carbocatión **IIb**, lo que podría contribuir a la formación de **16**, el mismo diastereoisómero que se obtiene partiendo de (*E*)-**15**.

Cabe señalar que los sustituyentes de la olefina ejercen una pequeña influencia en la formación de uno u otro diastereoisómero. Cuando el sustituyente sobre la olefina es un grupo *p*-metoxifenilo únicamente se forma el diastereoisómero **16c** tanto habiendo partido de (*E*)-**15c** como de (*Z*)-**15c**, porque como ya hemos explicado en otras ocasiones este grupo aumenta la estabilidad del carbocatión en el intermedio de reacción. Por otro lado, cuando el resto es un grupo más pobre como el *p*-clorofenilo, la estabilidad de la correspondiente forma carbocatiónica **IIb** es menor, y por lo tanto la contribución del ciclopropil carbeno **II'a** es mayor en el intermedio, por lo que (*Z*)-**15d** evoluciona hacia la formación del diastereoisómero **16'd**. De ahí que la mezcla obtenida haya tenido una r.d. = 1,2/1.

#### 1.6.6. Otras reacciones de ciclación nucleofílica intramolecular

Una vez estudiados los *o*-(alquínil)estirenos que presentan un grupo artilio sobre el triple enlace, nos propusimos extender esta reacción de ciclación intramolecular a sustratos con otros heteroátomos, tales como selenio o silicio en lugar del azufre.

##### 1.6.6.1. *Preparación de los sustratos de partida 17 y 19*

Para ello, en primer lugar, se prepararon los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -monosustituídos (*E*)-**17** a partir de los *o*-(etinil)estirenos (*E*)-**14**, que habían sido sintetizados empleando la reacción de Wadsworth-Horner-Emmons tal como se ha descrito en el apartado anterior. Así, partiendo de (*E*)-**14**, la adición de diseleniuro de difenilo y CuI en DMSO permitió obtener los sustratos (*E*)-**17**.<sup>128</sup> Por otro lado, el tratamiento de (*E*)-**14** con *n*-BuLi en THF y cloruro de fenildimetilsilicio dio lugar a (*E*)-**19** (Tabla 1.6.6).

---

<sup>128</sup> L. W. Bieber, M. F. da Silva, P. H. Menezes, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2735–2737.



**Tabla 1.6.6** Síntesis de  $\beta$ -aril monosustituídos *o*-(alquínil)estirenos (*E*)-**17a-d** y (*E*)-**19**

| Entrada | Producto   | Ar                                 | Relación <i>E/Z</i> <sup>[a]</sup> | Rto. (%) <sup>[b]</sup> |
|---------|------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| 1       | <b>17a</b> | Ph                                 | >20/1                              | 82                      |
| 2       | <b>17b</b> | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | >20/1                              | 85                      |
| 3       | <b>17c</b> | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | >20/1                              | 81                      |
| 4       | <b>19</b>  | Ph                                 | >20/1                              | 71                      |

<sup>[a]</sup>Relación de isómeros *E/Z* determinado por <sup>1</sup>H-RMN del producto aislado tras cromatografía de columna.

<sup>[b]</sup>Rendimiento referido al 2-(etínil)estireno de partida (*E*)-**14**.

Así, los sustratos **17a-c** presentan un grupo aromático en la posición  $\beta$  de la olefina tal como fenilo, *p*-metoxifenilo y *p*-clorofenilo y un grupo fenilselenio como sustituyente en el triple enlace, se consiguieron preparar con buenos rendimientos (entradas 1–3). El compuesto **19** fue el único sustrato preparado con un grupo fenildimetilsilicio sobre el alquino (entrada 4).

#### 1.6.6.2. Alcance de la reacción

La ciclación nucleofílica de los sustratos (*E*)-**17**, que poseen un grupo fenilselenio como sustituyente del triple enlace, bajo las mismas condiciones de reacción encontradas para **15**, dieron lugar a los dihidroindeno[2,1-*b*]selenocromenos **18** con buenos rendimientos (Tabla 1.6.7).

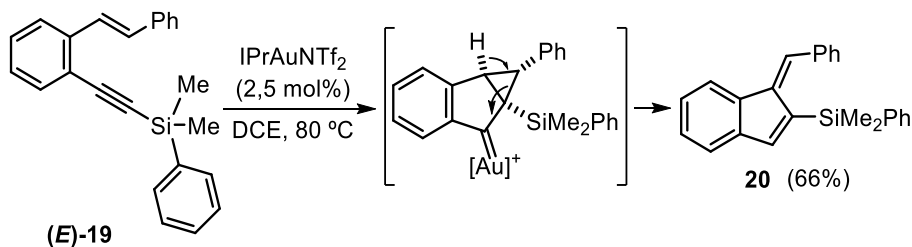
**Tabla 1.6.7** Síntesis de los dihidroindeno[2,1-*b*]selenocromenos **18** a partir de (*E*)-**16**<sup>[a]</sup>

| Entrada | 17         | Ar                                 | 18         | r.d. <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[c]</sup> |
|---------|------------|------------------------------------|------------|---------------------|-------------------------|
| 1       | <b>17a</b> | Ph                                 | <b>18a</b> | >20/1               | 86                      |
| 2       | <b>17b</b> | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>18b</b> | >20/1               | 79                      |
| 3       | <b>17c</b> | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | <b>18c</b> | >20/1               | 88                      |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol de *o*-alquiniestireno (*E*)-**17**, 2,5 mol% de catalizador en DCM (1 mL), a t.a. durante 30 min <sup>[b]</sup>Relación de diastereoisómeros determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a los sustratos de partida **17**.

La reacción tolera grupos de diferente naturaleza electrónica como sustituyentes en la posición  $\beta$  de la olefina. Cuando el sustituyente es fenilo se obtuvo **18a** como un único diastereoisómero y con un rendimiento del 86% (entrada 1). La reacción con **17b** y **17c** que presentan en la posición olefínica un grupo *p*-metoxifenilo y *p*-clorofenilo, respectivamente, dio lugar a la formación de **18b** y **18c**, de forma estereoselectiva y con rendimientos del 79 y 88% (entradas 2 y 3). Los resultados son análogos a los obtenidos con los *o*-(alquini)estirenos **15** (ver Tabla 1.6.4).

Sin embargo, el *o*-(alquini)estireno (*E*)-**19** con un grupo fenildimetilsilicio como sustituyente en el triple enlace dio lugar a la formación del benzofulveno **20** tras 16 h a 80 °C en DCE, con un rendimiento del 66% (Esquema 1.31). El producto fue obtenido como un único diastereoisómero aunque se desconoce su estereoquímica. En este caso, no parece estar favorecido el ataque del anillo aromático unido al átomo de silicio, y el intermedio de reacción evolucionaría por pérdida de un protón.



**Esquema 1.31**

### 1.6.7. Conclusiones

La reacción de ciclación nucleofílica intramolecular catalizada por oro(I) de los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -monosustituidos **15** y **17**, que presentan como sustituyentes del triple enlace grupos ariltio o arilselenio, da lugar a los dihidroindeno[2,1-*b*]tiocromenos **16** y selenocromenos **18**, respectivamente. Esta reacción no fue estereoespecífica, ya que la estereoquímica del sustrato de partida no determinó la estereoquímica del producto final obteniéndose, en todos casos un diastereoisómero mayoritaria o únicamente.

Así, se ha accedido a una nueva familia de dihidroindeno[2,1-*b*]tio(seleno)cromenos **16** y **18** con diferentes patrones de sustitución y con muy buenos rendimientos. Cabe destacar que estas reacciones son rápidas y muy limpias consiguiéndose conversión completa a temperatura ambiente y en tiempos cortos de reacción.



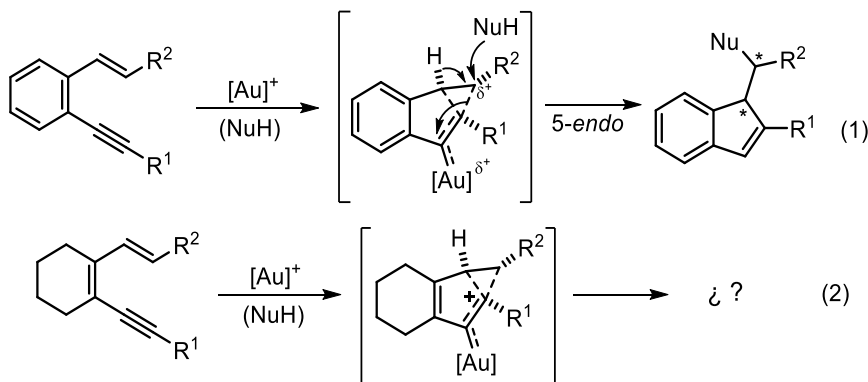
## CAPÍTULO 2

### 1,3-DIEN-5-INOS 1-MONOSUSTITUIDOS: REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN Y ALCOXICICLACIÓN CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Au(I)

#### 2.1. OBJETIVO

Una vez estudiado el comportamiento de los *o*-(alquinil)estirenos descritos en el *Capítulo 1* (Esquema 2.1, Ec. 1), nos propusimos estudiar otros sustratos relacionados como son los 1,3-dien-5-inos. Estos compuestos presentan una ligera modificación estructural respecto a los alquinilestirenos, tal que ahora el doble enlace central no forma parte de un anillo aromático.

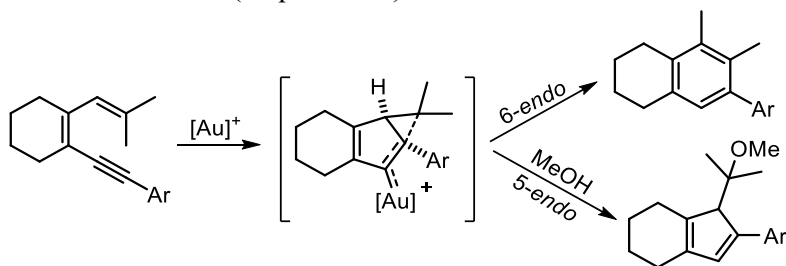
Así, nos planteamos como objetivo de este segundo capítulo de la Tesis el estudio de la reactividad de los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos en presencia de catalizadores de oro(I), prestando también atención a la influencia de la estereoquímica de los sustratos de partida sobre el transcurso de la reacción. A lo largo de este capítulo se estudiará la reactividad de estos sustratos tanto en ausencia como en presencia de nucleófilos externos (Esquema 2.1, Ec. 2).



**Esquema 2.1**

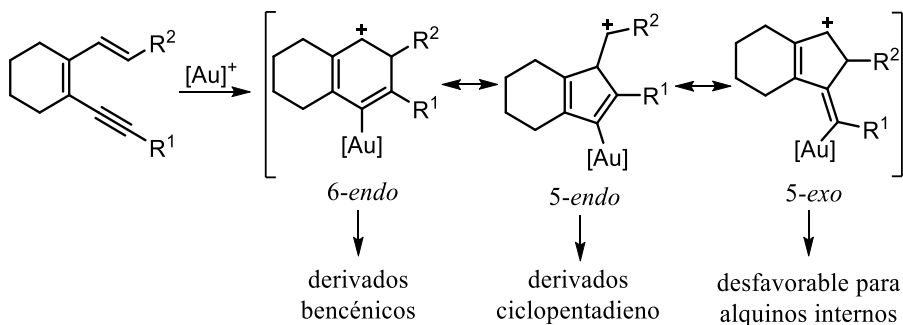
La reactividad de este tipo de sustratos ya fue estudiada con anterioridad en nuestro grupo de investigación cuando los 1,3-dien-5-inos se encontraban 1,1-disustituídos. Concretamente, estos sustratos evolucionan, en presencia de complejos catiónicos de Au(I), a través de una ciclación formal 6-endo, tras la migración de uno de los grupos presentes en el C-1, con una preferencia migratoria tal que: *i*-Pr > Ph > Et > Me.<sup>105</sup> Por otra parte, incorporando en la

reacción un nucleófilo externo, tal como el metanol, tiene lugar una metoxiciclación 5-*endo* con ataque del nucleófilo al intermedio de reacción generando, en tal caso, los correspondientes ciclopentadienos metoxifuncionalizados (Esquema 2.2).<sup>106</sup>



Esquema 2.2

Considerando los resultados previos del grupo, cabría pensar que los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos propuestos podrían evolucionar, a priori, hacia la formación tanto de productos bencénicos, derivados de una ciclación formal 6-*endo*, como derivados de ciclopentadieno procedentes de una ciclación 5-*endo*, ya que en un análisis sencillo inicial no habría diferencias significativas entre la estabilidad de los intermedios cationicos planteados como formas extremas de los correspondientes intermedios de reacción. Por otra parte, considerando únicamente la diferente estabilidad de los carbocationes intermedios, la ciclación 5-*exo* también podría ser posible, aunque en principio no esperable para alquinos internos ya que no existen en la bibliografía precedentes generales de este modelo de ciclación (Esquema 2.3).



Esquema 2.3

## 2.2. PREPARACIÓN DE LOS SUSTRATOS DE PARTIDA

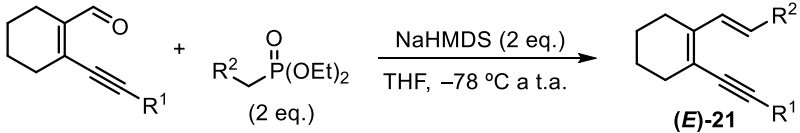
Con el objetivo reseñado en mente, preparamos una amplia variedad de 1,3-dien-5-inos **21** monosustituídos en la posición 1. Dependiendo de la estereoquímica deseada para los sustratos de partida se utilizaron unas rutas sintéticas convencionales u otras, al igual que en el capítulo anterior.

Antes de explicar brevemente las diferentes propuestas para la síntesis de los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos, cabe señalar que se emplearon como reactivos de partida los correspondientes 2-(alquínil)ciclohex-1-eno-1-carbaldehídos procedentes de una reacción de Sonogashira entre derivados del 2-bromociclohex-1-eno-1-carbaldehído y alquinos terminales en presencia de un catalizador de Pd(II), CuI, PPh<sub>3</sub> y una amina.<sup>121</sup> Su preparación no se explica detalladamente en esta Memoria ya que se siguieron los procedimientos descritos en la Tesis Doctoral de Ana M. Sanjuán.<sup>122</sup>

### A. Síntesis de los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos (*E*)-**21**

La preparación de los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos **21**, como isómeros geométricos *E*, se llevó a cabo partiendo de los 2-(alquínil)ciclohex-1-eno-1-carbaldehídos y los correspondientes dietil bencilfosfonatos, mediante tratamiento con NaHMDS en THF (Tabla 2.2.1).

Teniendo en cuenta los sustituyentes en la posición terminal de la olefina, se sintetizaron 1,3-dien-5-inos con diferentes grupos aromáticos, tales como fenilo, *p*-tolilo, *p*-metoxifenilo, 1-naftilo y *p*-clorofenilo (entradas 1–5), así como heteroaromáticos (entrada 6). En lo que se refiere a la sustitución en el triple enlace se prepararon sustratos que presentan un grupo (hetero)aromático (entradas 1–8), un grupo éster (entrada 9) y un resto alquílico (entrada 10). Además, también se prepararon **21k**, que presenta un grupo trimetilsilicio en el triple enlace, y **21l** en el cual el triple enlace es terminal (entradas 11 y 12). Los sustratos (*E*)-**21a-l** fueron obtenidos con muy buenos rendimientos en todos los casos y como isómeros geométricos puros *E* (>20/1).

**Tabla 2.2.1** Síntesis de (*E*)-1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos **21a-l**


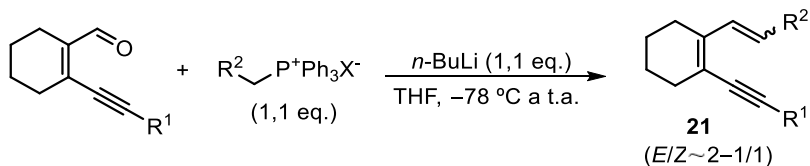
| Entrada | Producto   | R <sup>1</sup>                    | R <sup>2</sup>                     | Rto. (%) <sup>[a]</sup> |
|---------|------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| 1       | <b>21a</b> | Ph                                | Ph                                 | 88                      |
| 2       | <b>21b</b> | Ph                                | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 87                      |
| 3       | <b>21c</b> | Ph                                | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 80                      |
| 4       | <b>21d</b> | Ph                                | 1-Naftilo                          | 81                      |
| 5       | <b>21e</b> | Ph                                | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 87                      |
| 6       | <b>21f</b> | Ph                                | 2-Th                               | 80                      |
| 7       | <b>21g</b> | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Ph                                 | 85                      |
| 8       | <b>21h</b> | 3-Th                              | Ph                                 | 80                      |
| 9       | <b>21i</b> | CO <sub>2</sub> Et                | Ph                                 | 82                      |
| 10      | <b>21j</b> | <i>n</i> -Bu                      | Ph                                 | 83                      |
| 11      | <b>21k</b> | TMS                               | Ph                                 | 82                      |
| 12      | <b>21l</b> | H                                 | Ph                                 | 83                      |

<sup>[a]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido al 2-(alquínil)ciclohex-1-eno-1-carbaldehído de partida.

### B. Síntesis de los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos **21** como mezcla de isómeros geométricos

La preparación de los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos **21**, como mezcla de isómeros geométricos *E/Z*, también se llevó a cabo partiendo de 2-(alquínil)ciclohex-1-eno-1-carbaldehídos. En este caso, el carbaldehído fue añadido a una disolución de los correspondientes iluros de fósforo, preparados por tratamiento de las sales de fosfonio con *n*-BuLi en THF. Así, se obtuvieron los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos **21**, como mezclas de isómeros *E/Z*, que aparecen recogidos en la Tabla 2.2.2. Cabe destacar que, en algunos casos, tras una cuidadosa purificación por cromatografía de columna, se consiguió aislar el isómero *Z* o alguna fracción muy enriquecida en él.



**Tabla 2.2.2** Síntesis de 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos **21a,m-s,v-y** como mezclas de isómeros (*E/Z*)

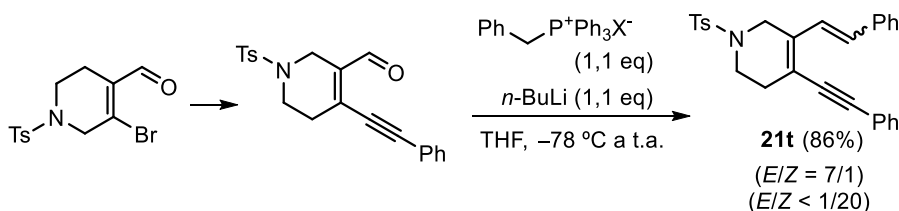
| Entrada | Producto   | R  | Relación <i>E/Z</i> <sup>[a]</sup>       | Rto. (%) <sup>[b]</sup> |    |
|---------|------------|----|--|-------------------------|----|
| 1       | <b>21a</b> | Ph | Ph                                       | 1,2/1                   | 82 |
| 2       | <b>21m</b> | Ph | 3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>       | 1/12 <sup>[c]</sup>     | 80 |
| 3       | <b>21n</b> | Ph | 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>        | 3/1                     | 85 |
| 4       | <b>21o</b> | Ph | 2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>        | 1,2/1                   | 83 |
| 5       | <b>21p</b> | Ph | 2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>         | 2,5/1                   | 85 |
| 6       | <b>21q</b> | Ph | Me                                       | 1,2/1 <sup>[c]</sup>    | 79 |
| 7       | <b>21r</b> | Ph | Et                                       | 1,2/1                   | 80 |
| 8       | <b>21s</b> | Ph | <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 1/0                     | 84 |
| 9       | <b>21v</b> | Ph | <i>i</i> -Pr                             | 3,5/1                   | 75 |
| 10      | <b>21w</b> | Ph | <i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | 1,5/1                   | 78 |
| 11      | <b>21x</b> | Bu | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>        | 1,5/1                   | 81 |
| 12      | <b>21y</b> | Bu | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>        | 1/1,3                   | 83 |

<sup>[a]</sup>Relación de isómeros *E/Z* determinada por <sup>1</sup>H-RMN de una fracción del producto aislada tras cromatografía de columna. <sup>[b]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido al 2-(alquilinil)ciclohex-1-eno-1-carbaldehído. <sup>[c]</sup>Aislada también una fracción enriquecida en la olefina *E*: (*E*)-**21m** (>15/1) y (*E*)-**21q** (>20/1).

Los sustratos **21a,m-s,v-y** fueron obtenidos, en general, con buenos rendimientos y como mezclas de isómeros *E/Z* ~ 2–1/1. Teniendo en cuenta la sustitución en el triple enlace, se prepararon sustratos con restos tanto fenilo (entradas 1–10) como *n*-butilo (entradas 11 y 12). Considerando los sustituyentes procedentes de la sal de fosfonio pueden tratarse de grupos aromáticos de diferente naturaleza electrónica (entradas 1–5) y con distintos patrones de sustitución en el anillo (entradas 3 vs. 4), así como sustituyentes alifáticos lineales (entradas 6, 7 y 10), ramificados (entrada 9) y cíclicos (entrada 8). Tras purificación cromatográfica pudieron aislarse **21m**, enriquecido en el isómero *Z* (entrada 2), así como **21m**, **21q** y **21s**, en estos casos como isómero *E* (entradas 6 y 8).

### C. Síntesis del 1,3-dien-5-ino **21t**

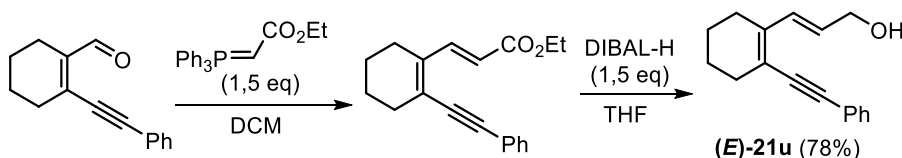
Además, también se ha sintetizado un 1,3-dien-5-ino sustituido en el anillo de ciclohexeno. La preparación de **21t** se llevó a cabo a partir del 3-bromo-1-tosil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-carbaldehído, sintetizado a partir de la *N*-tosilpiperidin-4-ona en presencia de  $\text{PBr}_3$  y DMF, en DCM como disolvente, siguiendo los procedimientos descritos en la Tesis Doctoral de Ana María Sanjúan.<sup>122</sup> Tras una reacción de Sonogashira, llevada a cabo bajo las condiciones detalladas al comienzo del apartado 2.2, utilizando como alquino el fenilacetileno se obtuvo el correspondiente 2-(alquinil)ciclohex-1-eno-1-carbaldehído, el cual fue añadido a una disolución del iluro de fósforo, preparado por tratamiento de la sal de benciltrifenilfosfonio con *n*-BuLi en THF. Así, se obtuvo el sustrato **21t**, como mezcla de isómeros *E/Z*, y con un rendimiento del 86% (Esquema 2.4). Cabe destacar que, tras cromatografía de columna, se consiguió aislar tanto el isómero *Z* como una fracción enriquecida en el isómero *E* con una proporción (*E/Z* = 7/1).



Esquema 2.4

### D. Síntesis del 1,3-dien-5-ino **21u**

La preparación de (*E*)-**21u** se llevó a cabo a partir del 2-(feniletinil)ciclohex-1-eno-1-carbaldehído y el 2-(trifenilfosforaniliden)acetato de etilo en DCM, dando lugar a un 1,3-dien-5-ino que presenta en el C-1 un grupo éster, como isómero *E*.<sup>129</sup> Su posterior reducción con DIBAL-H en THF generó el alcohol alílico (*E*)-**21u** con un rendimiento del 78%, el cual presenta un grupo fenilo en el triple enlace y un grupo hidroximetilo en la posición olefínica (Esquema 2.5).



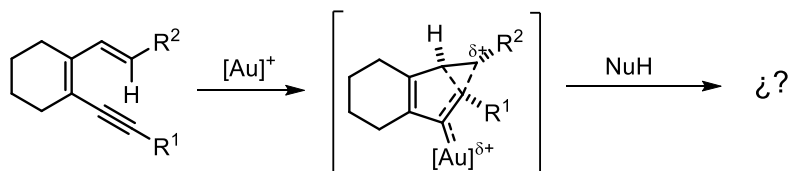
Esquema 2.5

<sup>129</sup> Z. Shen, M. Chen, T. Fang, M. Li, W. Mo, B. Hu, N. Sun, X. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2768–2772.

## 2.3. REACCIONES DE ALCOXICICLACIÓN EN 1,3-DIEN-5-INOS 1-MONOSUSTITUIDOS

### 2.3.1 Objetivo

Considerando el comportamiento de los 1,3-dien-5-inos estudiados con anterioridad en nuestro grupo de investigación, en presencia de metanol como nucleófilo y un sistema catalítico de oro(I) (ver Esquema 2.2), se planteó como primer objetivo estudiar la reactividad de los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos bajo estas condiciones, utilizando nucleófilos externos de diferente naturaleza (Esquema 2.6).



Esquema 2.6

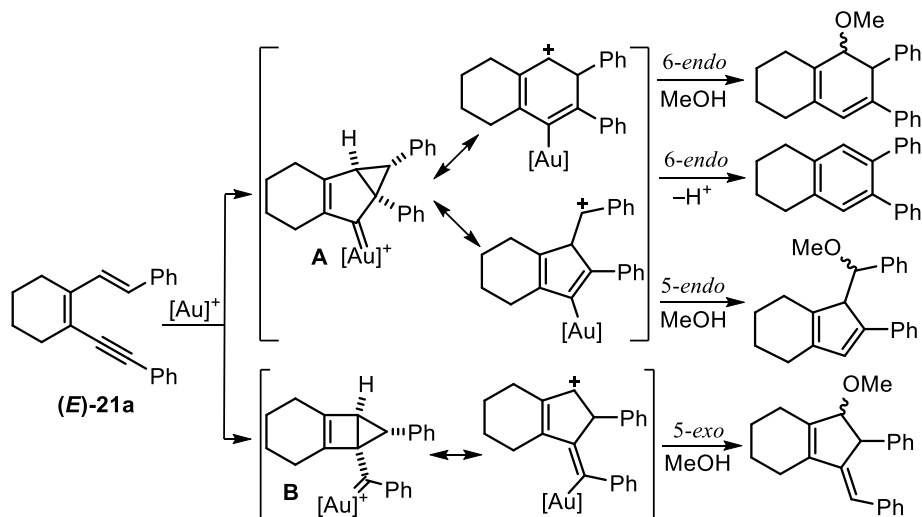
Asimismo, también nos propusimos como objetivo profundizar en la estereoselectividad del posible proceso de ciclación y comprobar la influencia de la estereoquímica de los sustratos de partida sobre el resultado estereoquímico de la reacción.

### 2.3.2 Resultados preliminares

Para abordar el objetivo propuesto se eligió como sustrato modelo el 1,3-dien-5-ino (*E*)-**21a**, que presenta grupos fenilo tanto en la posición 1 de la olefina como en el triple enlace. El tratamiento de (*E*)-**21a** con cantidades catalíticas de IPrAuNTf<sub>2</sub> en presencia de metanol podría dar lugar, por similitud con los *o*-(alquini)estirenos estudiados en el capítulo anterior, a tres o cuatro posibles productos de reacción (Esquema 2.7).

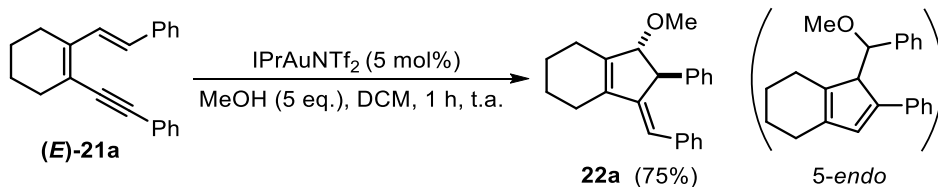
Tras el ataque de la olefina al triple enlace activado por el centro metálico se generaría un intermedio ciclopropilcarbeno de oro tal como **A** ó **B** al que un posterior ataque del metanol haría evolucionar dando lugar a productos metoxifuncionalizados, los cuales podrían derivar de ciclaciones formales 6-*endo*, 5-*endo* ó 5-*exo*. Recordando los antecedentes del grupo sobre la metoxiciclación de los 1,3-dien-5-inos 1,1-disustituídos, éstos evolucionaban mediante una ciclación 5-*endo* que daba lugar a 1-metoxialquilociclopentadienos, lo cual podría ser debido a la mayor estabilidad del carbocatión terciario. Sin

embargo, en el caso de los sustratos 1-monosustituídos, la estabilidad de los carbocationes derivados de los tres modos de ciclación planteados sería similar, ya que se trataría de carbocationes bencílicos o alílicos secundarios en todos los casos. También habría que considerar que el producto derivado de la ciclación formal 6-*endo* podría evolucionar por eliminación de un protón, generando un anillo bencénico, antes de ser atacado por el metanol.



Esquema 2.7

Se ensayaron en primera instancia las condiciones óptimas descritas para los *o*-(alquínil)estirenos **1** y **2**, estudiados en el Capítulo 1. Así, el tratamiento de (*E*)-**21a** con cantidades catalíticas de IPrAuNTf<sub>2</sub> y 5 eq. de metanol, en DCM como disolvente a t.a. y durante una hora, dio como resultado el producto **22a** como un único diastereoisómero, el cual se aisló con un 75% de rendimiento (Esquema 2.8).

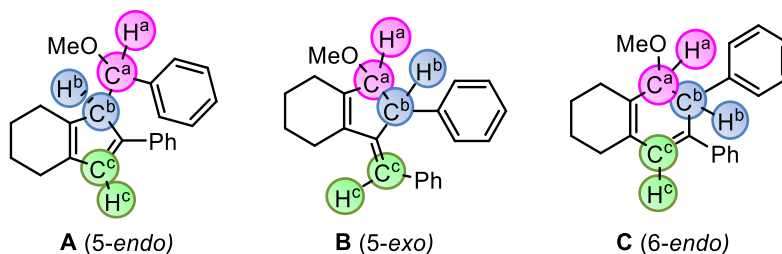


Esquema 2.8

En principio se pensó que el producto obtenido era el ciclopentadieno procedente de una ciclación formal 5-*endo* ya que las señales de los espectros de RMN cuadraban perfectamente con esta estructura. Sin embargo, el

compuesto obtenido resultó no ser reactivo frente a dienófilos típicos tal como la *N*-fenilmaleimida, lo cual nos hizo sospechar de la estructura propuesta inicialmente para el producto obtenido, ya que se había comprobado con anterioridad en el grupo de investigación que los ciclopentadienos procedentes de la metoxiciclación de 1,3-dien-5-inos 1,1-disustituidos reaccionaban eficientemente con distintas maleimidas en procesos de cicloadición Diels-Alder.<sup>106</sup>

Sin embargo, tras el análisis detallado de los espectros bidimensionales de RMN elucidamos, inesperadamente, que de los tres posibles productos metoxiciclados procedentes de ciclaciones formales *5-endo*, *5-exo* ó *6-endo*, **22a** era el alquilidenciclopenteno procedente de una metoxiciclación *5-exo*. Teniendo en cuenta los experimentos HSQC y HMBC pudimos asignar los protones y carbonos más representativos en las posibles estructuras que aparecen en la Figura 2.1, y así poder averiguar cuál de ellas se corresponde con el producto obtenido **22a** (Figura 2.1).



**Figura 2.1**

Con ayuda del espectro HSQC, asignamos cada protón con su correspondiente carbono. Así, el protón más apantallado ( $H^a$ ) correlaciona con el carbono más desapantallado por cercanía al grupo metoxi ( $C^a$ ). De igual manera, el otro protón alquílico y el carbono CH más apantallado son los denominados  $H^b$  y  $C^b$ , mientras que el  $H^c$  y  $C^c$  son el singlete a 6,4 ppm y el CH a 119,4 ppm (Figura 2.2).

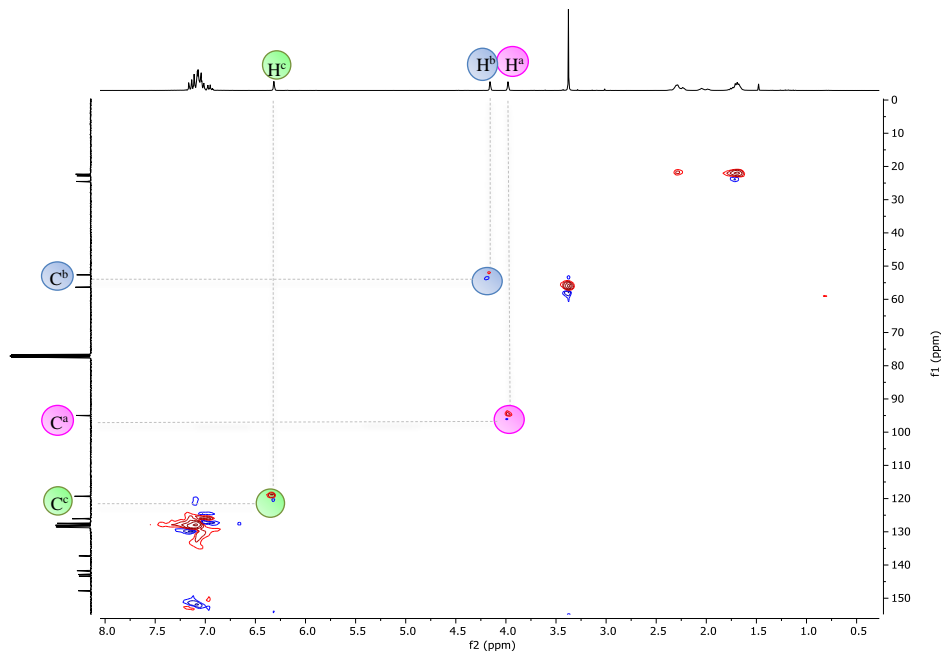


Figura 2.2 Espectro HSQC de 22a

Una vez identificados los protones  $H^a$ ,  $H^b$  y  $H^c$  y sus correspondientes  $C^a$ ,  $C^b$  y  $C^c$ , en el espectro HMBC podemos observar dos señales de correlación que nos permitieron identificar la estructura del producto **22a** (Figura 2.3).

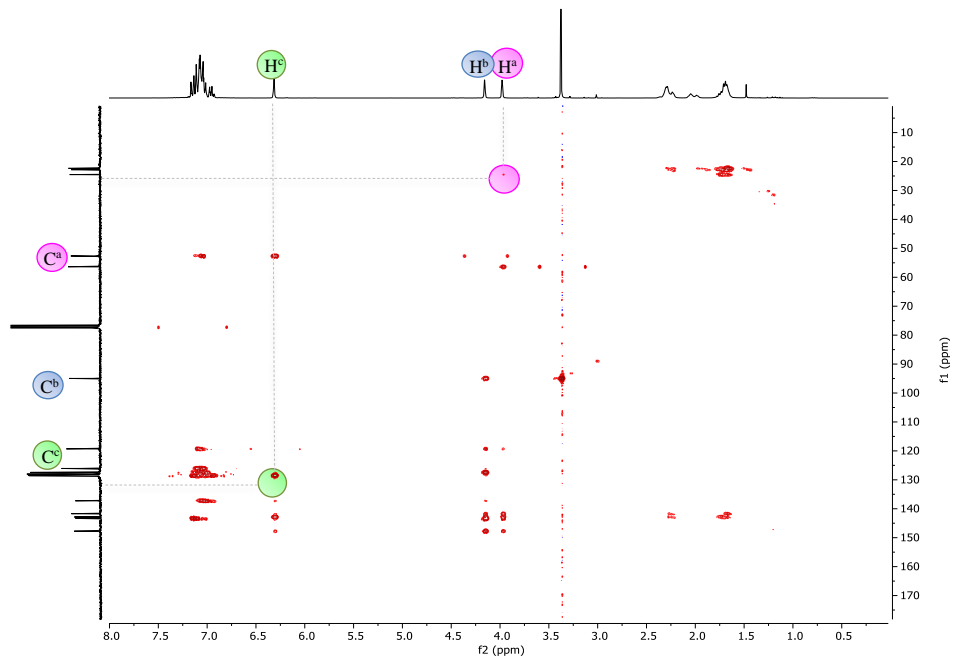


Figura 2.3 Espectro HMBC de 22a

Por una parte, la señal entre  $H^a$  y un  $CH_2$  del anillo de ciclohexeno que aparece marcada en rosa solo sería observable en las estructuras **B** y **C** ya que se trataría de una correlación a  $^3J$ , mientras que en la estructura **A** sería una  $^4J$ . A continuación, de las dos posibles estructuras restantes, podemos descartar la estructura **C** en base a la otra señal de correlación, marcada en verde, que observamos entre  $H^c$  y los CH aromáticos *orto* de uno de los grupos fenilo. En este caso, esa señal solo sería observable en la estructura **B** porque se encontraría a una distancia de 3 enlaces, en cambio en la estructura **C** la distancia sería de 4 enlaces. Por lo tanto, teniendo en cuenta este análisis podemos concluir que el producto **22a** presenta la estructura **B**, es decir, la procedente de una ciclación *5-exo*.

En este punto, también nos propusimos determinar la estereoquímica del único diastereoisómero obtenido. Teniendo en cuenta que la estructura propuesta para **22a** presenta 3 elementos estereogénicos, serían posibles cuatro diastereoisómeros, los cuales aparecen representados en la Figura 2.4.

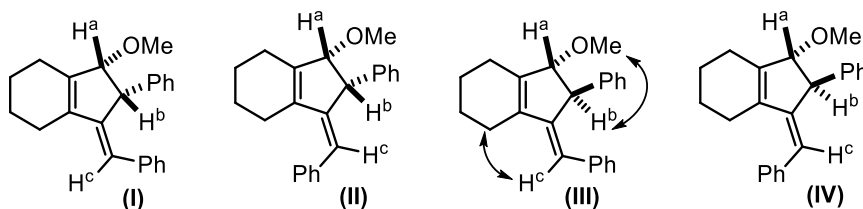


Figura 2.4

Los experimentos NOESY nos permitieron elucidar que el diastereoisómero obtenido presentaba los protones alifáticos del anillo de cinco eslabones en disposición *anti*, ya que aparece un pico de cruce entre  $H^b$  y el grupo metoxi (marcado en azul) lo cual indica que están del mismo lado en la molécula. Así, tanto el diastereoisómero **III** como el **IV** podrían ser el producto **22a**. Por otro lado, también se observó señal de cruce entre el  $H^c$  y los protones del  $CH_2$  del ciclohexeno, marcada en verde, lo que indica que se encuentran cercanos entre sí, confirmando de este modo que el diastereoisómero obtenido de **22a** es el **III** (Figura 2.5).

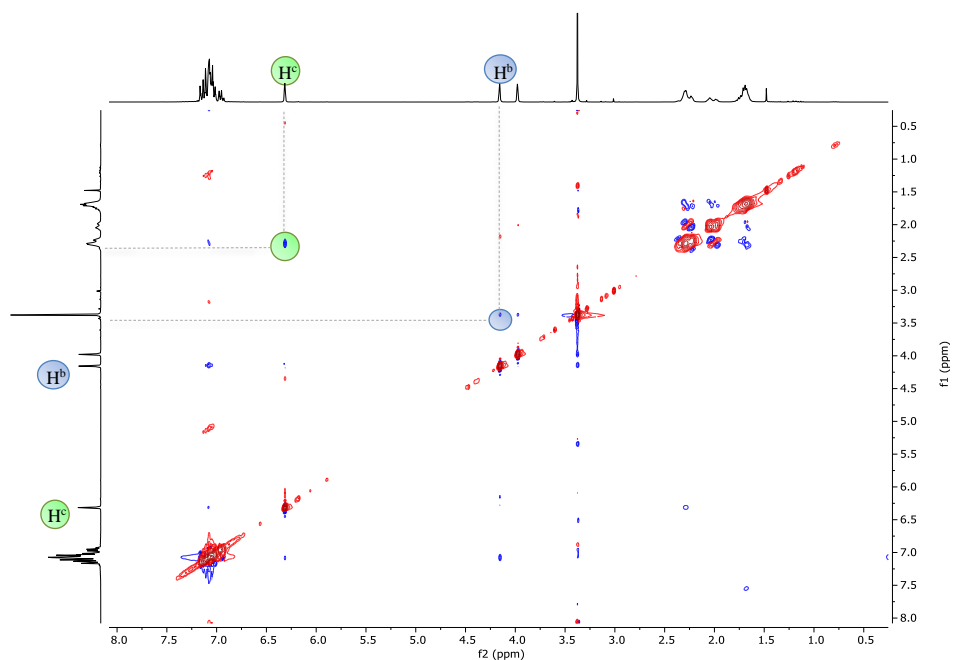


Figura 2.5 Espectro NOESY de **22a**

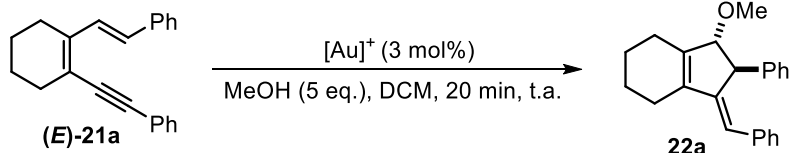
### 2.3.3 Metoxiciclación de los 1,3-dien-5-inos **21**

#### 2.3.3.1 *Optimización del proceso*

En vista del resultado preliminar obtenido se decidió estudiar el efecto de distintos catalizadores de oro(I) y el papel del disolvente en la reacción de metoxiciclación del sustrato (*E*)-**21a** (Tabla 2.3.1).

En un primer ensayo se hizo reaccionar (*E*)-**21a** con IPrAuNTf<sub>2</sub> y metanol, en DCM como disolvente y a t.a. pero reduciendo el tiempo de reacción. Así, a los 20 min la conversión fue completa obteniéndose **22a** con un rendimiento del 73% (entrada 1). Utilizando un sistema catalítico con un ligando fosfina, a los 20 min la conversión fue tan solo del 60% (entrada 2), sin embargo, con un fosfito o una fosfina biarílica impedida estéricamente, tal como JohnPhos, la conversión fue completa a los 20 min, lográndose rendimientos del 37 y 69%, respectivamente (entradas 3 y 4). También se probó a cambiar el contranión del sistema catalítico por SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>, presentando a su vez como ligandos acetonitrilo y XPhos, y aunque se consiguió conversión completa, el rendimiento no mejoró (27%) (entrada 5).



**Tabla 2.3.1** Estudio de las condiciones de reacción en la metoxiciclación de (*E*)-**21a**<sup>[a]</sup>

| Ent | Catalizador  | Dvte    | Conversión (%) <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[b]</sup> |
|-----|--|---------|-------------------------------|-------------------------|
| 1   | IPrAuNTf <sub>2</sub>  | DCM     | 100                           | 73                      |
| 2   | Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>  | DCM     | 60 <sup>[c]</sup>             | 34                      |
| 3   | ( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>   | DCM     | 100                           | 37                      |
| 4   | JohnPhosAuNTf <sub>2</sub>   | DCM     | 100                           | 69                      |
| 5   | XPhos(MeCN)AuSbF <sub>6</sub>  | DCM     | 100                           | 27                      |
| 6   | IPrAuCl/AgNTf <sub>2</sub>   | DCM     | 100                           | 64                      |
| 7   | IPrAuCl/AgSbF <sub>6</sub>   | DCM     | 100                           | 89                      |
| 8   | IPrAuCl/AgBF <sub>4</sub>  | DCM     | 100                           | 67                      |
| 9   | IPrAuCl/AgOTs  | DCM     | 100                           | 85                      |
| 10  | Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>   | DCM     | 65                            | 34                      |
| 11  | [(3,5- <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ] <sub>3</sub> PAuCl/AgNTf <sub>2</sub> | DCM     | 100                           | 42                      |
| 12  | IPrAuNTf <sub>2</sub>  | Tolueno | 30 <sup>[c]</sup>             | 25                      |
| 13  | IPrAuCl/AgSbF <sub>6</sub>   | Tolueno | 100                           | 88                      |
| 14  | IPrAuCl/AgSbF <sub>6</sub>   | THF     | 0                             | — <sup>[d]</sup>        |
| 15  | IPrAuCl/AgSbF <sub>6</sub>   | Dioxano | 0                             | — <sup>[c]</sup>        |
| 16  | IPrAuCl/AgSbF <sub>6</sub>   | MeOH    | 100                           | 79                      |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,1 mmol del 1,3-dien-5-ino (*E*)-**21a**, 3 mol% de catalizador, MeOH (5 eq.) en DCM (1 mL), durante 20 min a t.a. <sup>[b]</sup>La conversión y el rendimiento se determinaron mediante patrón interno CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (1 M) en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>La conversión fue completa a 1 h. <sup>[d]</sup>Formación de productos de descomposición. <sup>[e]</sup>Se recupera el producto de partida (*E*)-**21a**. XPhos = 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo. JohnPhos = (2-Di-*t*-butilfosfino)bifenilo. IPr = 1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno.

Por otro lado, se estudió el efecto de la plata en la reacción (entradas 6–11). Utilizando los complejos catalíticos formados por IPrAuCl y las correspondientes sales, en DCM y a los 20 min, se observaron cambios significativos en los rendimientos, lográndose el mejor de ellos (89%) al emplear el sistema IPrAuCl/AgSbF<sub>6</sub> (entrada 7). Esto parece indicar que la presencia de plata tiene un efecto beneficioso sobre estas reacciones de metoxiciclación en 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos. En cambio, los sistemas catalíticos formados por ligandos que no fueran un carbeno *N*-heterocíclico

como el IPr, no dieron buenos resultados (entradas 10 y 11). En el caso de utilizar el complejo  $\text{Ph}_3\text{PAuCl/AgSbF}_6$  la conversión fue del 65%, y utilizando un complejo con un ligando fosfito a pesar de que la conversión fue completa a los 20 min, el rendimiento fue únicamente del 42%. Tras estos ensayos, se consideró como catalizador óptimo para estas reacciones el sistema  $\text{IPrAuCl/AgSbF}_6$  en DCM como disolvente. En este punto, se realizó un breve estudio sobre el efecto del disolvente (entradas 12–16). En el caso de emplear tolueno con el complejo  $\text{IPrAuNTf}_2$  se observó que a los 20 min la conversión era tan solo de un 30%, mientras que la conversión con el sistema catalítico  $\text{IPrAuCl/AgSbF}_6$  fue completa, generándose **22a** con un rendimiento del 88% (entrada 12 vs. 13). Con estos últimos experimentos también corroboramos la adecuada elección del sistema catalítico de Au(I). Al probar como disolventes THF y dioxano la conversión fue nula en ambos casos (entradas 14 y 15). Por último, utilizando metanol como reactivo y disolvente la conversión fue completa obteniéndose **22a** con un buen rendimiento, del 79%, aunque no superior al conseguido en DCM (entrada 16).

Tras estos estudios de optimización se concluyó que las condiciones óptimas para la reacción de metoxiciclación de (*E*)-**21a** son el empleo del sistema catalítico formado por  $\text{IPrAuCl/AgSbF}_6$ , metanol, en DCM como disolvente y a t.a.

### 2.3.3.2 Alcance de la reacción

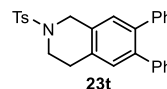
Habiendo establecido las condiciones óptimas para la síntesis del ciclopenteno metoxifuncionalizado **22a** se procedió, en primer lugar, a estudiar el comportamiento de la familia de 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos (*E*)-**21** preparados anteriormente (Tabla 2.3.2).

Se ha demostrado que este proceso tolera la presencia de diferentes sustituyentes sobre la olefina terminal, ya sean (hetero)aromáticos (entradas 1–11 y 14), o alquílicos tales como metilo (entrada 12), ciclopropilo (entrada 13) e hidroximetilo (entrada 15). Con respecto a la sustitución en el triple enlace, el resto aromático puede ser fenilo y *p*-tolilo (entradas 1–7 y 11–15), heteroaromático como el 3-tienilo (entrada 8), un grupo éster (entrada 9) o un resto alquílico tal como butilo (entrada 10). También fue posible la formación del producto **22t** que presenta un grupo NTs en el anillo de ciclohexeno (entrada 14).

**Tabla 2.3.2** Síntesis de los alquildenciclopentenos metoxifuncionalizados **22a-j,m,q,s-u** a partir de los 1,3-dien-5-inos (*E*)-**21**<sup>[a]</sup>

| Entrada           | <b>21</b>  | X               | R <sub>1</sub>                    | R <sup>2</sup>                          | <b>22</b>  | r.d. <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[c]</sup> |
|-------------------|------------|-----------------|-----------------------------------|---|------------|---------------------|-------------------------|
| 1                 | <b>21a</b> | CH <sub>2</sub> | Ph                                | Ph                                      | <b>22a</b> | >20/1               | 86                      |
| 2                 | <b>21b</b> | CH <sub>2</sub> | Ph                                | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>       | <b>22b</b> | >20/1               | 87                      |
| 3 <sup>[d]</sup>  | <b>21c</b> | CH <sub>2</sub> | Ph                                | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>      | <b>22c</b> | >20/1               | 86                      |
| 4 <sup>[e]</sup>  | <b>21d</b> | CH <sub>2</sub> | Ph                                | 1-naftil                                | <b>22d</b> | >20/1               | 73                      |
| 5                 | <b>21e</b> | CH <sub>2</sub> | Ph                                | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>       | <b>22e</b> | >20/1               | 85                      |
| 6                 | <b>21f</b> | CH <sub>2</sub> | Ph                                | 2-Th                                    | <b>22f</b> | >20/1               | 83                      |
| 7                 | <b>21g</b> | CH <sub>2</sub> | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Ph                                      | <b>22g</b> | >20/1               | 81                      |
| 8 <sup>[d]</sup>  | <b>21h</b> | CH <sub>2</sub> | 3-Th                              | Ph                                      | <b>22h</b> | >20/1               | 79                      |
| 9                 | <b>21i</b> | CH <sub>2</sub> | CO <sub>2</sub> Et                | Ph                                      | <b>22i</b> | >20/1               | 84                      |
| 10 <sup>[e]</sup> | <b>21j</b> | CH <sub>2</sub> | Bu                                | Ph                                      | <b>22j</b> | >20/1               | 85                      |
| 11 <sup>[f]</sup> | <b>21m</b> | CH <sub>2</sub> | Ph                                | 3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>      | <b>22m</b> | >20/1               | 82                      |
| 12                | <b>21q</b> | CH <sub>2</sub> | Ph                                | Me                                      | <b>22q</b> | >20/1               | 89                      |
| 13                | <b>21s</b> | CH <sub>2</sub> | Ph                                | <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | <b>22s</b> | >20/1               | 78                      |
| 14 <sup>[f]</sup> | <b>21t</b> | NTs             | Ph                                | Ph                                      | <b>22t</b> | >20/1               | 78 <sup>[g]</sup>       |
| 15                | <b>21u</b> | CH <sub>2</sub> | Ph                                | CH <sub>2</sub> -OH                     | <b>22u</b> | >20/1               | 64                      |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol del 1,3-dien-5-ino (*E*)-**21**, 3 mol% de catalizador, MeOH (5 eq.) en DCM (1 mL), a t.a. <sup>[b]</sup>Relación de diastereoisómeros determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a los sustratos de partida **21**. <sup>[d]</sup>Reacción llevada a cabo a -20 °C durante 30 min (**22c**) y 1 h (**22h**). <sup>[e]</sup>Reacción llevada a cabo a 0 °C durante 1h. <sup>[f]</sup>La relación de isómeros de los sustratos de partida (*E/Z*) era: **21m** (>15/1) y **21t** (7/1). <sup>[g]</sup>El producto **22t** fue obtenido como mezcla 6/1 junto con **23t** (6-*endo*).

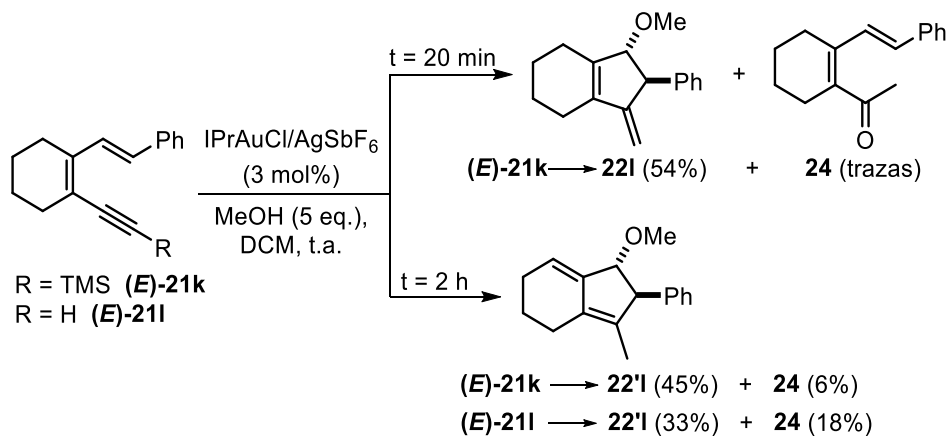


En todos los casos, los ciclopentenos **22a-j,m,q,s-u**, se obtuvieron como un único diastereoisómero y con rendimientos de buenos a excelentes a partir de los correspondientes 1,3-dien-5-inos (*E*)-**21**. Cabe señalar que bajo las condiciones óptimas la reacción tuvo lugar satisfactoriamente para la gran mayoría de sustratos, exceptuando **21c,d,h,j** para los cuales la temperatura tuvo que ser modificada ya que a t.a. daban lugar a productos de descomposición

(entradas 3, 4, 8 y 10). La formación de **22c** y **22h**, que presentan como sustituyente olefínico un grupo *p*-metoxifenilo y 1-naftilo, respectivamente, se logró disminuyendo la temperatura de reacción a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y en el caso de **22d** y **22j**, que poseen en el triple enlace un grupo 3-tienilo o butilo, se consiguió a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Por otro lado, es reseñable que la reacción a partir de **21t**, como mezcla de isómeros  $E/Z = 7/1$ , dio como resultado la mezcla de productos **22t** (como un único diastereoisómero) y **23t**, derivado bencénico procedente de una ciclación formal 6-*endo*, en una proporción de **22t/23t**  $\sim 6/1$  (entrada 14).

La estereoquímica propuesta anteriormente para **22a** quedó corroborada con los experimentos bidimensionales realizados a varios de los productos obtenidos. Es destacable el producto **22j** que presenta un grupo butilo como  $R^1$  en el que puede apreciarse en el  $^1\text{H-RMN}$  un triplete a 5,32 ppm correspondiente al acoplamiento del H olefínico y el  $\text{CH}_2$  del butilo, ya que en cualquiera de las otras posibles estructuras, 5-*endo* ó 6-*endo*, aparecería como un singlete.

Además, también se llevó a cabo la reacción con los sustratos **21k** y **21l** bajo estas mismas condiciones, obteniéndose para ambos casos resultados diferentes (Esquema 2.9).



Esquema 2.9

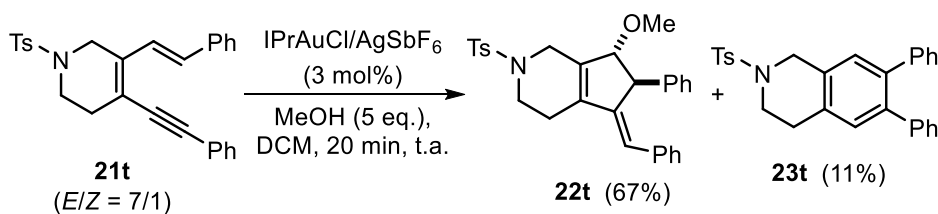
La metoxiciclación de (*E*)-**21k**, que presenta en el triple enlace un grupo trimetilsilicio, dio lugar a los 20 min al producto **22l**, procedente de la metoxiciclación 5-*endo* y posterior pérdida del grupo TMS, con un rendimiento del 54%. En este caso se observó la aparición de trazas del subproducto **24**. Aumentando el tiempo de reacción a 2 h se observó la formación de un nuevo producto **22'l**, el cual pudo ser aislado con un rendimiento del 45%, procedente

de la isomerización de **21i**, formándose en esta ocasión un 6% del subproducto **24**. En el caso del dienino con el alquino terminal **21i** los resultados obtenidos fueron similares aunque se apreció un considerable aumento de la cetona **24**, debido probablemente a la presencia del triple enlace terminal, ya que su formación se debe al ataque competitivo del metanol al alquino y posterior hidrólisis, el cual se encontraría favorecido para alquinos terminales. Bajo estas condiciones de reacción, se obtuvo **22'i** con un rendimiento del 33%, además de un 18% de la cetona **24** (Esquema 2.9).

Aunque los rendimientos de los crudos de estas reacciones fueron buenos, se trata de compuestos inestables cuya purificación cromatográfica fue tediosa, razón por la cual los rendimientos aislados fueron relativamente bajos.

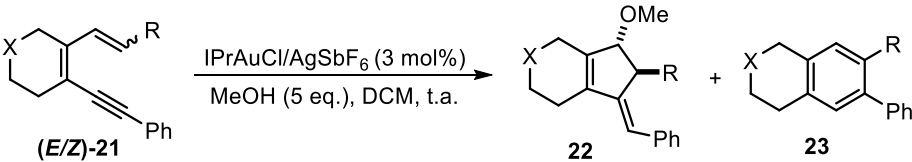
Habiendo observado que la metoxiciclación de **21t** había dado lugar al alquilidenciclopenteno **22t**, procedente de la ciclación 5-*exo*, junto con otro producto **23t**, un derivado bencénico procedente de una ciclación formal 6-*endo* y posterior eliminación de un protón (Tabla 2.3.2, entrada 14), se planteó llevar a cabo la reacción de metoxiciclación, pero partiendo de los sustratos **21** como mezclas de isómeros *E/Z*.

Inicialmente pensamos que el resultado obtenido con el sustrato **21t** podría ser debido a que fuera el isómero *Z* el que diera lugar al derivado bencénico **23t**, ya que al partir de **21t** como mezcla *E/Z* = 7/1, se obtenía la mezcla **22t/23t** en proporciones ~ 6/1 (Esquema 2.10).



**Esquema 2.10**

Con el objetivo de estudiar en profundidad este fenómeno nos propusimos llevar a cabo la metoxiciclación de una serie 1,3-dien-5-inos **21**, como mezclas de isómeros *E/Z*, bajo las mismas condiciones de reacción empleadas anteriormente (Tabla 2.3.3).

**Tabla 2.3.3** Reacción de metoxiciclación de los 1,3-dien-5-inos (*E/Z*)-**21**<sup>[a]</sup>


| Ent | <b>21</b>  | X               | R                                  | <i>E/Z</i> | t (h) | <b>22/23</b> <sup>[b]</sup> | r.d. <sup>[c]</sup> | Rto. (%)<br><b>22</b> <sup>[d]</sup> | Rto. (%)<br><b>23</b> <sup>[d]</sup> |
|-----|------------|-----------------|------------------------------------|------------|-------|-----------------------------|---------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 1   | <b>21a</b> | CH <sub>2</sub> | Ph                                 | 1,2/1      | 0,2   | <b>22a/23a</b> (1,2/1)      | >20/1               | 43                                   | 39                                   |
| 2   | <b>21m</b> | CH <sub>2</sub> | 3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 1/12       | 1     | <b>22m/23m</b> (1/8)        | >20/1               | 9                                    | 77                                   |
| 3   | <b>21n</b> | CH <sub>2</sub> | 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 3/1        | 1     | <b>22n/23n</b> (2,5/1)      | >20/1               | 56                                   | 23                                   |
| 4   | <b>21o</b> | CH <sub>2</sub> | 2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 1,2/1      | 4     | <b>22o/23o</b> (1,2/1)      | >20/1               | 42                                   | 36                                   |
| 5   | <b>21p</b> | CH <sub>2</sub> | 2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   | 2,5/1      | 4     | <b>22p/23p</b> (3/1)        | >20/1               | 60                                   | 20                                   |
| 6   | <b>21q</b> | CH <sub>2</sub> | Me                                 | 1,2/1      | 0,2   | <b>22q/23q</b> (1,2/1)      | >20/1               | 45                                   | 37                                   |
| 7   | <b>21r</b> | CH <sub>2</sub> | Et                                 | 1,2/1      | 0,2   | <b>22r/23r</b> (1/1)        | >20/1               | 38                                   | 38                                   |
| 8   | <b>21t</b> | N-Ts            | Ph                                 | 1/20       | 0,2   | <b>22t/23t</b> (1/21)       | >20/1               | 4                                    | 73                                   |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol del 1,3-dien-5-ino (*E/Z*)-**21**, 3 mol% de catalizador, MeOH (5 eq.) en DCM (1 mL), a t.a. <sup>[b]</sup>Relación de productos determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Relación de diastereoisómeros de los productos **22** determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[d]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a los sustratos de partida **21**.

La reacción llevada a cabo sobre 1,3-dien-5-inos con sustituyentes en la posición 1, tanto aromáticos (entradas 1–5 y 8) como alquílicos (entradas 6 y 7) dio lugar a mezclas de los productos **22a,m,r,t** y **23a,m,r,t**, con muy buenos rendimientos globales en todos los casos. Cabe reseñar que los bencilidenciclopentenos metoxifuncionalizados **22** fueron obtenidos como un único diastereoisómero. En lo que se refiere a las mezclas de los sustratos de partida **21** podemos observar que cuando la proporción *E/Z* era ~ 1/1, la relación de **22/23** resultó ~ 1/1 (entradas 1, 4, 6 y 7), mientras que cuando la mezcla está enriquecida en el isómero *E*, como en el caso de **21n** y **21p**, el producto mayoritario obtenido es **22** en proporciones ~ 3/1 (entradas 3 y 5). Sin embargo, cuando los sustratos de partida se encuentran enriquecidos en el isómero *Z*, tal como **21m** y **21t**, el producto que se vio incrementado fue el derivado bencénico **23**. Estos resultados parecen sugerir que el isómero *E* evoluciona preferentemente hacia la formación del producto metoxiciclado **22**, mediante una ciclación 5-*exo* con entrada del metanol, mientras que el isómero *Z* reacciona mediante una ciclación 6-*endo*, sin entrada del nucleófilo.

Cabe destacar que, en el caso de los sustratos **21** que presentaban como sustituyentes olefínicos grupos aromáticos con halógeno o metoxilo en *meta* y en *orto*, la conversión no fue completa a los 20 min siendo necesario ampliar los tiempos de reacción hasta 1–4 h (entradas 2–5). En estos casos se observó que a tiempos cortos quedaba sin reaccionar únicamente el isómero *Z* del sustrato, determinado por GC-MS y <sup>1</sup>H-RMN. En este punto nos propusimos realizar un seguimiento de la reacción de **21a** deteniendo el proceso a tiempos intermedios, para así estudiar la evolución de los isómeros *E/Z* en el proceso y seguir la formación de los dos productos **22a** y **23a** (Tabla 2.3.4).

**Tabla 2.3.4** Seguimiento de la metoxiciclación de (*E/Z*)-**21a**<sup>[a]</sup>

**21a** (*E/Z* = 1,2/1)  $\xrightarrow[\text{MeOH (5 eq.), DCM, t.a.}]{\text{IPrAuCl/AgSbF}_6 \text{ (5 mol\%)}}$  **22a** + **23a**

| Entrada | t (min) | Conversión (%) <sup>[b]</sup> | ( <i>E/Z</i> )- <b>21a</b> <sup>[c]</sup> | <b>22a/23a</b> <sup>[d]</sup> | r.d. <sup>[e]</sup> | Rto. (%) <b>22 + 23</b> <sup>[f]</sup> |
|---------|---------|-------------------------------|---|-------------------------------|---------------------|--|
| 1       | 2       | 18                            | 1,2/1                                     | 1,3/1                         | >20/1               | 14                                     |
| 2       | 5       | 78                            | 1,2/1                                     | 1,3/1                         | >20/1               | 64                                     |
| 3       | 8       | 98                            | 1,2/1                                     | 1,3/1                         | >20/1               | 80                                     |
| 4       | 10      | 100                           | 1,2/1                                     | 1,3/1                         | >20/1               | 82                                     |

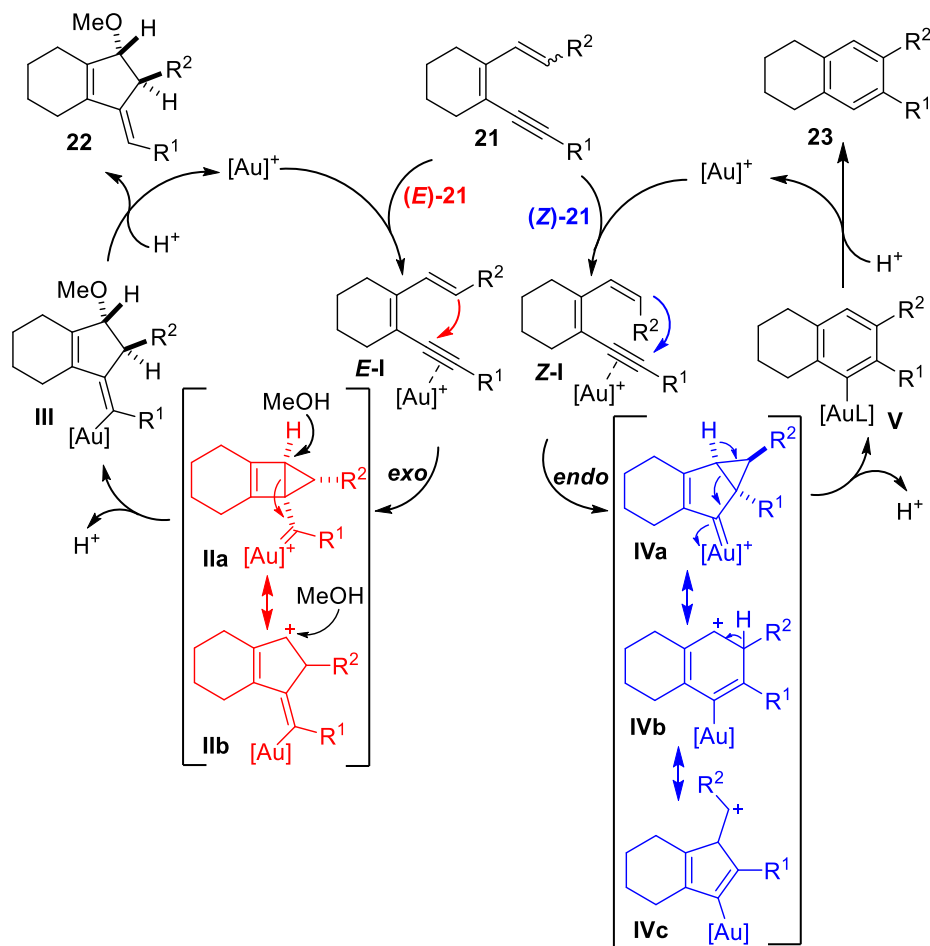
<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol del 1,3-dien-5-ino (*E/Z*)-**21a**, 5 mol% de catalizador, MeOH (5 eq.) en DCM (1 mL), a t.a. <sup>[b]</sup>La conversión se determinó mediante patrón interno CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (1 M) en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Relación de los isómeros *E/Z* que queda sin reaccionar en el crudo de reacción. <sup>[d]</sup>Relación de productos determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[e]</sup>Relación de diastereoisómeros del producto **22a** determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[f]</sup>Rendimiento, determinado por patrón interno CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>, de los productos **22a** y **23a** en el crudo de reacción referido al sustrato de partida **21a**.

Tomando como sustrato modelo **21a** (mezcla de isómeros *E/Z* = 1,2/1) llevamos a cabo la reacción de metoxiciclación y observamos que, a los 2 min, la conversión era del 18% obteniéndose una relación de **22/23** ~ 1,3/1 (entrada 1). A los 5 min la conversión aumentó al 78% y la relación de los productos se mantuvo en 1,3/1 (entrada 2), al igual que ocurrió a los 8 min cuando la conversión alcanzó el 98% (entrada 3). Cabe señalar que la relación de isómeros *E/Z* siempre se mantuvo constante en *E/Z* ~ 1,2/1 lo que parecía indicar que los isómeros geométricos de **21a** se iban consumiendo a velocidades similares y, además, la proporción de isómero *E* junto con el producto **22a** frente a la del isómero *Z* junto con **23a** daba como resultado ~ 1,2/1, lo que parece sugerir que el isómero *E* reacciona dando lugar al producto metoxiciclado **22a** mientras que el isómero *Z* genera el derivado bencénico **23a**.

Por otro lado, cuando estas reacciones se llevaron a cabo con **21k** y **21l** ( $E/Z=3/1$ ), se obtuvieron los mismos resultados que al partir de (*E*)-**21k** y (*E*)-**21l**, es decir, el producto **22l**, a tiempos cortos, y **22'l**, a tiempos más largos. En ambos casos también se observó la formación del subproducto **24**. Esto parece indicar que en sustratos que presentan un alquino terminal o sustituido con un trimetilsilicio, el isómero *Z* no influye sobre la regioselectividad del proceso ya que no se obtuvieron los correspondientes derivados bencénicos.

### 2.3.3.3 Propuesta mecanística

En base a los resultados comentados hasta el momento realizamos la siguiente propuesta mecanística para la reacción de los sustratos (*E*)-**21** y (*Z*)-**21**, la cual trata de explicar la formación de los productos **22** y **23** (Esquema 2.11).



Esquema 2.11



La reacción se iniciaría con la coordinación del complejo catiónico de Au(I) al triple enlace de **21**, tanto en el isómero *E* como en el *Z*, generando el intermedio (*E*)-**I** o el (*Z*)-**I**. A continuación, se produciría el ataque de la olefina al triple enlace activado mediante una ciclación 5-*exo*, en el caso del isómero *E*, o mediante una ciclación 5-*endo*, en el caso del isómero *Z*, generando los intermedios correspondientes **II** y **IV**. Estos intermedios serían resultado de la combinación de las formas extremas representadas, los ciclopropil carbenos de oro(I) (**a**) y los carbocationes (**b**) y (**c**). En lo que se refiere a la parte del ciclo catalítico correspondiente al isómero *E*, una vez llevado a cabo el ataque *exo* por parte de la olefina tendría lugar el posterior ataque nucleofílico del MeOH, presente en el medio de reacción, sobre el intermedio **II** para generar, tras la protodesmetalación del intermedio vinil oro **III**, los alquilidenciclopentenos metoxifuncionalizados **22**. El hecho de que el producto **22** se obtenga como un único diastereoisómero podría ser debido a la mayor contribución del ciclopropil carbeno al intermedio de reacción, ya que su estructura altamente rígida permitiría un control total de la estereoquímica en la apertura del ciclo de tres miembros en **IIa**, aunque también podría deberse a una eficiente inducción del grupo R<sup>2</sup> sobre el ataque del metanol en **IIb**, ya que se produciría preferentemente por la cara menos impedida estéricamente, es decir, por la contraria a R<sup>2</sup>. Sin embargo, partiendo del isómero *Z* el ataque *endo* de la olefina daría lugar al intermedio **IV**, el cual vendría descrito por la contribución del ciclopropil carbeno de oro **IVa** y los carbocationes **IVb** y **IVc**. Este intermedio preferiría sufrir la eliminación de un protón en vez del ataque del metanol, posiblemente favorecida por la consecución de aromaticidad en el proceso. Finalmente, el intermedio vinil oro **V** da lugar a los derivados bencénicos **23** tras protodesmetalación.

Además, este mecanismo también explicaría los resultados experimentales obtenidos a partir de mezclas de isómeros *E/Z*, formándose los productos **22** y **23** con proporciones similares a las de los isómeros *E* y *Z* en el sustrato de partida. Esto parece indicar que los isómeros *E* y *Z* siguen rutas mecanísticas regiodivergentes, dando lugar a dos productos finales distintos, **22** y **23**. De manera que, dependiendo de cuál de los dos isómeros geométricos se parta se obtiene un producto metoxiciclado procedente de una ciclación 5-*exo* o un derivado bencénico procedente de la ciclación 6-*endo*. A pesar de la obtención de mezclas de los productos **22** y **23**, hay que señalar que su separación cromatográfica es muy sencilla.

Con el objetivo de avalar esta propuesta mecanística decidimos llevar a cabo un estudio computacional de la reacción de metoxiciclación a partir de los

isómeros *E* y *Z* de un 1,3-dien-5-ino modelo **21** con restos metilo sobre la olefina y el alquino, en colaboración con el Prof. Carlos Silva de la Universidad de Vigo. Los cálculos teóricos hacen referencia a los mecanismos propuestos calculados al nivel de cálculo PCM(DCM)/M06/Def2-SVP. La descripción del procedimiento para la parte computacional está descrita en la Parte Experimental de la Tesis. Así, a continuación, aparecen representados los estados de transición (TS) y los intermedios (INT) más relevantes del proceso de ciclación *endo* vs. *exo*, junto con sus energías de activación (kJ/mol), obtenidas para los sustratos (*E*)-**21** (Figura 2.6) y (*Z*)-**21** (Figura 2.7).

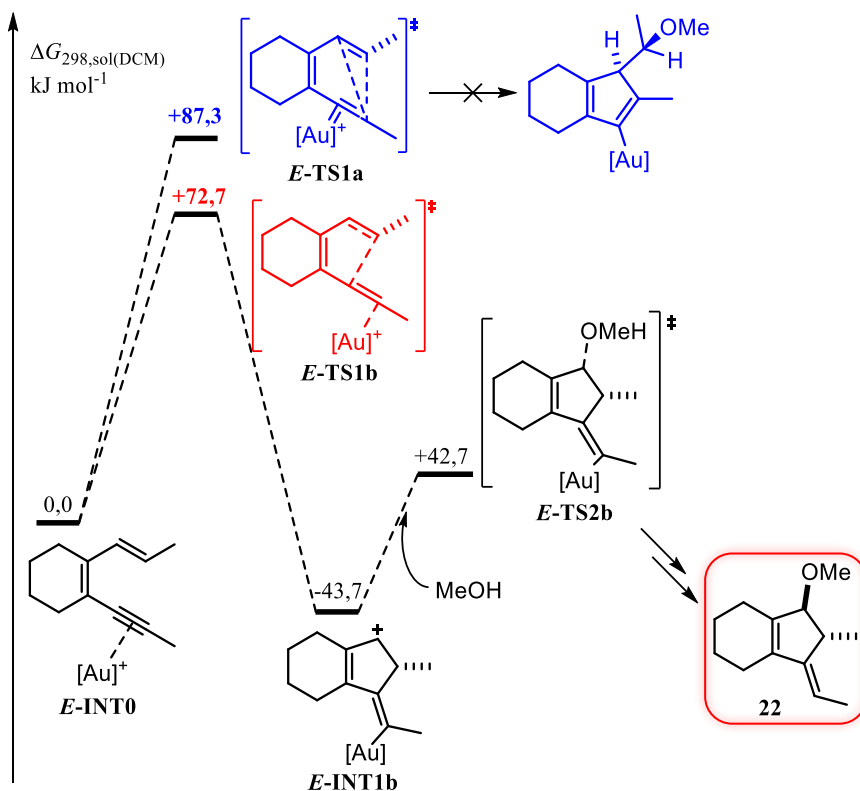


Figura 2.6 Mecanismo calculado para *E*-**21** (PCM(DCM)/M06/Def2-SVP)

En lo que se refiere a la ruta mecanística calculada para el isómero *E*, en primer lugar tiene lugar la coordinación del complejo de oro(I) al alquino generando *E*-INT0. Sobre este intermedio puede tener lugar un cierre *endo* a través del *E*-TS1a, que presenta una energía de activación de +87,3 kJ/mol, o bien un cierre *exo* (*E*-TS1b = 72,7 kJ/mol), siendo el camino más favorable éste último ya que presenta menor energía de activación. El cierre *exo* daría lugar al intermedio carbocatiónico *E*-INT1b sobre el que tendría lugar el ataque del

metanol a través de un estado de transición **E-TS2b** (+42,7 kJ/mol), el cual evolucionaría hacia la formación final de los productos **22**. Cabe destacar que el ataque del metanol más favorable tiene lugar por la cara menos impedida de **E-INT1b**, es decir, por el lado opuesto a donde se encuentra el sustituyente metilo en el C1, lo que explicaría la estereoselectividad del proceso (Figura 2.6). Los cálculos predicen que la transformación del intermedio **E-INT1b** al ciclopropil carbeno **IIa** ( $R^1 = R^2 = \text{Me}$ , ver Esquema 2.11) requiere un aporte energético de 190 kJ/mol. Esta barrera energética indica que la formación del ciclopropil carbeno no es competitiva y, por lo tanto, su contribución sería mínima a la hora de justificar la estereoquímica observada de los productos, derivando ésta del ataque directo del metanol al intermedio **E-INT1b**.

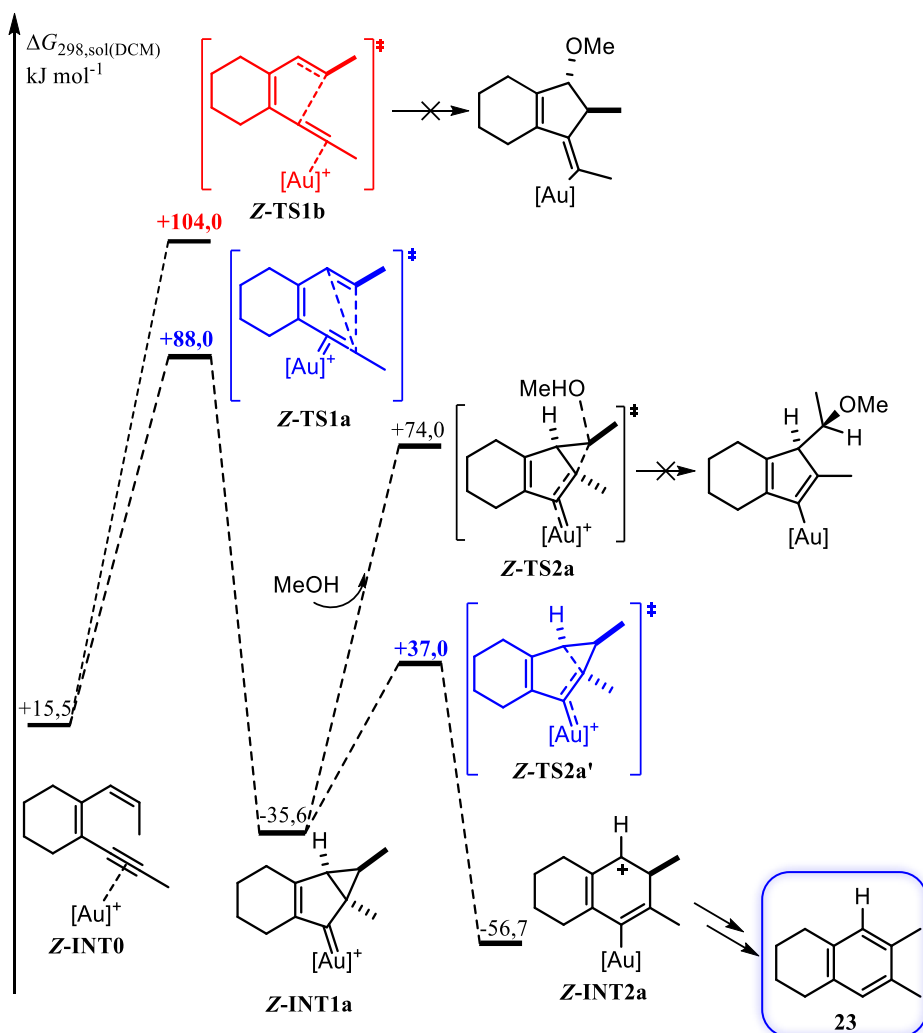


Figura 2.7 Mecanismo calculado para Z-21 (PCM(DCM)/M06/Def2-SVP)

Sin embargo, a partir del isómero *Z*, el cierre *exo* no se encuentra favorecido. Como podemos observar en la Figura 2.7, la coordinación del complejo de oro(I) al alquino genera **Z-INT0**, sobre el cual puede tener lugar un cierre *exo* a través de **Z-TS1b** (+104,0 kJ/mol) o *endo* via **Z-TS1a** (+88,0 kJ/mol).

El camino que presenta menor energía de activación es el que conduce al cierre *endo*, generándose el intermedio ciclopropil carbeno **Z-INT1a**. Sobre este intermedio podría tener lugar el ataque del metanol a través de un estado de transición **Z-TS2a** con una energía de activación de +74 kJ/mol, o bien el ciclopropil carbeno **Z-INT1a** podría generar un nuevo intermedio catiónico **Z-INT2a** a través del estado de transición **Z-TS2a'** (+37,0 kJ/mol). El TS más favorable es **Z-TS2a'** ya que presenta menor energía de activación. **Z-INT2a** evoluciona hacia la formación de los productos **23** mediante una simple eliminación de un protón y posterior protodesmetalación. Además, hay que destacar que los estados de transición correspondientes al ataque de metanol al intermedio **Z-INT2a** no se han encontrado. Este hecho apoyaría más aún la ausencia de metanol en los productos finales **23**.

#### 2.3.3.4 Oxidación de los productos **22**: síntesis de las ciclopentenonas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas **25**

Una vez sintetizados los ciclopentenos metoxiciclados **22** pensamos que una posible aplicación sintética de estos compuestos podría ser su oxidación, la cual daría lugar a una familia de interesantes ciclopentenonas  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas. Para ensayar esta posibilidad tomamos como sustrato modelo el producto **22a** y lo enfrentamos a un oxidante orgánico fuerte, como la DDQ, en DCM como disolvente a t.a. y durante 1 h, obteniéndose como resultado la hexahidro-1*H*-inden-1-ona **25a** con un rendimiento del 78% (Esquema 2.12).



Esquema 2.12

En vista del buen resultado obtenido en esta reacción, se planteó ampliar su alcance a otros sustratos **22** previamente sintetizados. En este punto, y considerando que el disolvente empleado para la oxidación era también DCM, se pensó en la posibilidad de acoplar la reacción de oxidación a la

metoxiciclación inicial de los 1,3-dien-5-inos **21**, para poder conseguir las correspondientes hexahidro-1*H*-inden-1-onas en un proceso one-pot.

De esta forma se diseñó un protocolo a partir de los sustratos (*E*)-**21** consistente en una primera etapa en la cual tendría lugar la formación de los ciclopentenos metoxiciclados **22**, bajo las condiciones descritas para cada sustrato en la Tabla 2.3.2, seguida de la adición de DDQ para que en el mismo medio de reacción se produjera la oxidación sin necesidad de aislar el producto **22**. Y así, se obtuvieron las hexahidro-1*H*-inden-1-onas **25a,e-g,p,q,s** con buenos rendimientos, los cuales aparecen recogidos en la Tabla 2.3.5.

**Tabla 2.3.5** Síntesis de las alquildendiclopentenonas **25a,e-g,p,q,s** a partir de los 1,3-dien-5-inos **21**<sup>[a]</sup>

| Entrada          | <b>21</b>  | R <sup>1</sup>                    | R <sup>2</sup>                          | <b>25</b>  | Rto. (%) <sup>[b]</sup> |
|------------------|------------|-----------------------------------|---|------------|-------------------------|
| 1                | <b>21a</b> | Ph                                | Ph                                      | <b>25a</b> | 78                      |
| 2                | <b>21e</b> | Ph                                | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>       | <b>25e</b> | 72                      |
| 3                | <b>21f</b> | Ph                                | 2-Th                                    | <b>25f</b> | 72                      |
| 4                | <b>21g</b> | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Ph                                      | <b>25g</b> | 77                      |
| 5 <sup>[c]</sup> | <b>21p</b> | Ph                                | 2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>        | <b>25p</b> | 48 <sup>[d]</sup>       |
| 6 <sup>[c]</sup> | <b>21q</b> | Ph                                | Me                                      | <b>25q</b> | 41 <sup>[d]</sup>       |
| 7                | <b>21s</b> | Ph                                | <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | <b>25s</b> | 71                      |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol de 1,3-dien-5-ino (*E*)-**21**, 3 mol% de catalizador, MeOH (5 eq.) en DCM (1 mL), a t.a durante 20 min seguido de la adición de DDQ (5 eq.) a t.a. y posterior reacción durante 1 h. <sup>[b]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a los sustratos de partida **21**.

<sup>[c]</sup>Reacción llevada a cabo a partir de (*E/Z*)-**21**: **21p** (2,5/1) y **21q** (1,2/1). <sup>[d]</sup>Se obtuvieron también los derivados bencénicos **23p** y **23q**.

La formación de las cetonas **25** tuvo lugar con 1,3-dien-5-inos que presentaban grupos fenilo y *p*-tolilo en el triple enlace, así como sustituyentes en la posición 1 tales como grupos aromáticos de diferente naturaleza electrónica (1, 2, 4 y 5), heteroaromáticos (entrada 3) y alquílicos (entradas 6 y 7). Sin embargo, en el caso de los sustratos con grupos *p*-metoxilo o 1-naftilo, como sustituyentes de la olefina, se obtuvieron productos de descomposición.

Cabe mencionar que las ciclopentenonas **25p** y **25q** se obtuvieron con rendimientos menores debido a que, en ambos casos, se partió de **21p,q** como mezcla de isómeros *E/Z* y, por tanto, únicamente los productos **22p,q** procedentes de la metoxiciclación 5-*exo* reaccionaron posteriormente con la DDQ dando lugar a los productos **25p** y **25q**, quedando inalterados los correspondientes derivados bencénicos **23** formados en cada caso (entradas 5 y 6).

### 2.3.4 Alcox ciclación de 1,3-dien-5-inos **21** con otros alcoholes

Una vez estudiada la reacción de metoxiciclación de los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos **21** catalizada por complejos de oro(I), nos propusimos ampliar el alcance del proceso empleando otros nucleófilos externos teniendo en cuenta que en el caso de los *o*-(alquinil)estirenos la reacción había resultado compatible con diferentes alcoholes así como compuestos aromáticos ricos (Capítulo 1, Ap. 1.5). En vista de estos antecedentes, enfrentamos los 1,3-dien-5-inos (*E*)-**21a-d** a una serie de nucleófilos que aparecen en la Tabla 2.3.5.

**Tabla 2.3.5** Síntesis de los alcox ciclados **26** a partir de (*E*)-**21a-d**<sup>[a]</sup>

| Entrada | <b>21</b>  | Ar                                 | ROH                                   | <b>26</b>   | r.d. <sup>[b]</sup> | Rto. (%) <sup>[c]</sup> |
|---------|------------|------------------------------------|---------------------------------------|-------------|---------------------|-------------------------|
| 1       | <b>21a</b> | Ph                                 | EtOH                                  | <b>26aa</b> | >20/1               | 70                      |
| 2       | <b>21a</b> | Ph                                 | <i>n</i> -BuOH                        | <b>26ab</b> | >20/1               | 72                      |
| 3       | <b>21a</b> | Ph                                 | CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> OH | <b>26ac</b> | 16/1                | 79                      |
| 4       | <b>21a</b> | Ph                                 | HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH  | <b>26ad</b> | >20/1               | 74                      |
| 5       | <b>21b</b> | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> OH | <b>26bc</b> | >20/1               | 78                      |
| 6       | <b>21c</b> | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | EtOH                                  | <b>26ca</b> | >20/1               | 85                      |
| 7       | <b>21c</b> | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH  | <b>26cd</b> | >20/1               | 79                      |
| 8       | <b>21d</b> | 1-Naftil                           | <i>n</i> -BuOH                        | <b>26db</b> | >20/1               | 72                      |
| 9       | <b>21d</b> | 1-Naftil                           | HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH  | <b>26dd</b> | >20/1               | 78                      |

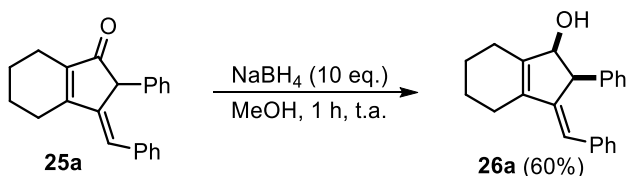
<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol del 1,3-dien-5-ino (*E*)-**21**, 3 mol% de catalizador, NuH (2 eq.) en DCM (1 mL), a t.a durante 20 min. <sup>[b]</sup>Relación de diastereoisómeros determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a los sustratos de partida **21**.

En primer lugar el sustrato **21a**, que presenta grupos fenilo en el triple enlace y en la olefina terminal, bajo las mismas condiciones descritas para la síntesis de los ciclopentenos metoxifuncionalizados **22**, dio lugar a los correspondientes alcoxíciclopentenos **26aa-ad**, en presencia de alcoholes tales como etanol, *n*-butanol y alcohol alílico con buenos rendimientos y de manera diastereoselectiva (entradas 1–3).

La reacción también fue compatible con etilenglicol como nucleófilo obteniéndose **26ad** como un único diastereoisómero y con un rendimiento del 74% (entrada 4). Por otro lado, se llevó a cabo la reacción de **21b**, que presenta un *p*-tolilo como sustituyente sobre la olefina, con el alcohol alílico dando lugar a **26bc** estereoselectivamente y con un 78% de rendimiento (entrada 5). Además se probaron otros 1,3-dien-5-inos con grupos *p*-metoxi y 1-naftilo en la posición 1 de la olefina, **21c** y **21d**, en presencia de estos nucleófilos, obteniéndose **26ca** y **26cd** de forma estereoselectiva cuando se emplearon etanol y etilenglicol, respectivamente (entradas 6 y 7), así como los alcoxíciclopentenos **26db** y **26dd** al utilizar como nucleófilos butanol y etilenglicol (entradas 8 y 9).

Cabe mencionar que con (*E*)-**21a** también se probaron otros alcoholes tales como isopropanol, hexanol, alcohol bencílico, cloroetanol o trifluoroetanol, pero en estos casos sólo se observaron trazas del producto alcoxíciclado esperado el cual no pudo ser aislado cromatográficamente. La reacción tampoco fue compatible con agua o ácido acético, compuestos carbonílicos como la acetilacetona o la ciclohexadienona, ni con el 1,3,5-trimetoxibenceno o el alilsilano, ya que en todos estos ensayos se obtuvieron productos de descomposición, debido posiblemente tanto a la excesiva reactividad de los nucleófilos como a los elevados impedimentos estéricos del intermedio de reacción (ver Esquema 2.11).

Es destacable que en estas reacciones la utilización de agua como nucleófilo podría haber dado lugar a ciclopentenoles, sin embargo, como acabamos de comentar, únicamente se obtuvieron productos de descomposición. Alternativamente, los ciclopentenoles deseados se pudieron preparar por reducción de las cetonas **25**. Y así, el tratamiento de **25a** con NaBH<sub>4</sub> dio lugar al ciclopentenol **26a** como un único diastereoisómero (Esquema 2.13).



Esquema 2.13

### 2.3.5 Conclusiones

En este primer apartado del Capítulo 2 hemos descrito que la reactividad de los 1,3-dien-5-inos **21** no es la misma que la discutida en el capítulo anterior para los *o*-(alquil)estirenos. La reacción catalizada por complejos de Au(I) de los 1,3-dien-5-inos (*E*)-**21**, en presencia de metanol u otros alcoholes primarios tales como etanol, *n*-butanol, alcohol alílico o etilenglicol, dio lugar a los productos **22** y **26**, mediante una ciclación 5-*exo*. Esto supone el primer ejemplo general descrito de una ciclación formal 5-*exo* llevada a cabo con 1,5-eninos.

Sin embargo, partiendo de mezclas (*E/Z*)-**21**, se observa la formación de otro producto, los derivados bencénicos **23**, procedentes de la ciclación *endo* del isómero (*Z*)-**21**. En este caso, es preferible la eliminación del protón en vez del ataque del metanol. Esta propuesta ha sido también avalada por cálculos teóricos sobre el mecanismo de reacción.

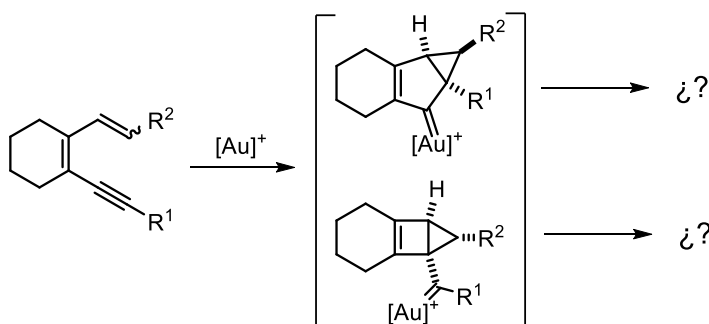
Desde el punto de vista sintético ha sido posible llevar a cabo la síntesis de dos productos diferentes, los alcoxilalquilidenciclopentenos **22** y **26**, como un único diastereoisómero, y los derivados bencénicos **23**, con muy buenos rendimientos globales. Además, también se ha logrado la preparación de las ciclopentenonas **25** procedentes de la oxidación de los correspondientes metiléteres **22**.



## 2.4. REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN EN 1,3-DIEN-5-INOS 1-MONOSUSTITUIDOS

### 2.4.1 Objetivo

Teniendo en cuenta el comportamiento de los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos **21** en presencia de un nucleófilo y un sistema catalítico de oro(I), descrito en el apartado anterior, que daba como resultado productos alcoxiciclados o derivados bencénicos dependiendo de la mezcla de isómeros *E/Z* de la cual se partía (ver Apartado 2.3), se planteó como siguiente objetivo estudiar la posible cicloisomerización de estos mismos sustratos pero en ausencia de un nucleófilo externo (Esquema 2.14).



Esquema 2.14

Igualmente, también nos propusimos comprobar la influencia de la estereoquímica de los sustratos de partida sobre la regioselectividad de la posible reacción de ciclación.

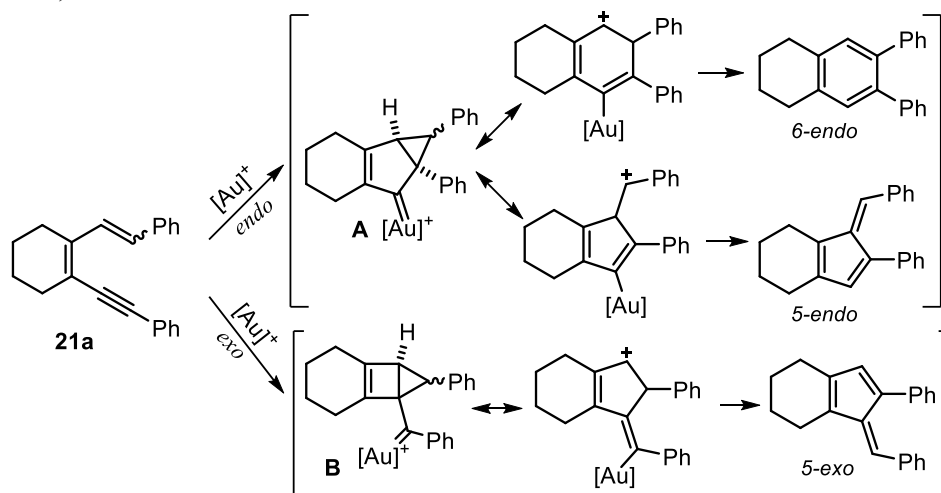
### 2.4.2 Resultados preliminares

Para abordar el objetivo propuesto se eligió como sustrato modelo el 1,3-dien-5-ino 1-monosustituído **21a**, que presenta grupos fenilo tanto en la olefina como en el triple enlace. El tratamiento de **21a** con cantidades catalíticas de IPrAuCl/AgSbF<sub>6</sub>, podría dar lugar, en principio, a tres posibles productos de reacción representados en el Esquema 2.15.

En principio, el ataque *endo* de la olefina al triple enlace activado por el centro metálico podría dar lugar al intermedio ciclopil-carbeno de oro **A** que, tras la eliminación de un protón, podría evolucionar dando lugar a derivados bencénicos procedentes de una ciclación formal *6-endo* o a fulvenos que derivarían de una ciclación formal *5-endo*, como ocurría con los *o*-(alquini)estirenos  $\beta$ -monosustituídos comentados en el Capítulo 1, cuya

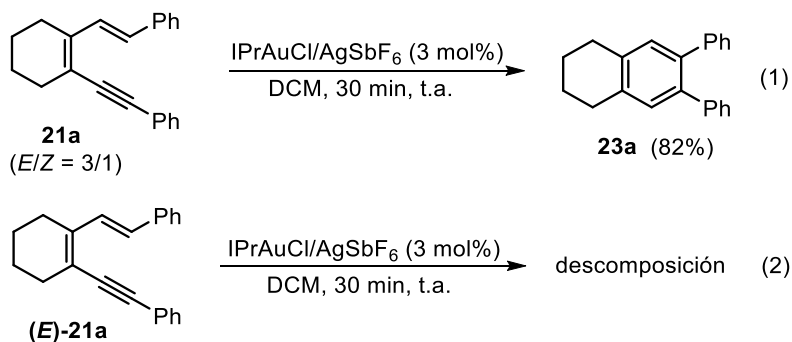
evolución más favorable era la 5-*endo* que daba lugar a benzofulvenos. Por otro lado, el ataque *exo* de la olefina al triple enlace activado por el centro metálico también podría dar lugar al intermedio ciclopropil carbeno de oro **B** que, tras la eliminación de un protón, podría evolucionar mediante una ciclación formal 5-*exo* hacia derivados de fulveno, al igual que ocurría en el caso de los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos estudiados en el apartado anterior en presencia de un nucleófilo.

La estabilidad de los correspondientes carbocationes derivados de los tres modos de ciclación planteados sería similar ya que se trataría de carbocationes bencílicos o alílicos secundarios en todos los casos. Sin embargo, los productos procedentes de la ciclación 5-*endo* y 5-*exo* serían el mismo al ser el sustituyente de la olefina y del alquino un grupo fenilo, de forma que en esta reacción podríamos obtener, a priori, dos productos diferentes, un derivado bencénico simétrico y/o un fulveno, fácilmente distinguibles mediante RMN (Esquema 2.15).



Esquema 2.15

En primer lugar se llevó a cabo la reacción del 1,3-dien-5-ino 1-monosustituído **21a**, como mezcla de isómeros *E/Z* = 3/1. Así, su tratamiento con cantidades catalíticas de  $IPrAuCl/AgSbF_6$  en DCM como disolvente a t.a. y durante 20 min, dio como resultado el derivado bencénico **23a**, aunque con una conversión del 40%, apreciándose únicamente isómero *E* del sustrato de partida **21a** sin reaccionar. Sorprendentemente, encontramos que la conversión fue completa transcurridos 30 min, aislándose **23a** con un 82% de rendimiento (Esquema 2.16, Ec. 1).



Esquema 2.16

El hecho que a los 20 min quedara isómero *E* sin reaccionar nos hizo sospechar que posiblemente este isómero reaccionara más lentamente que el isómero *Z* pero, sorprendentemente, al llevar a cabo la reacción con (*E*)-**21a** bajo las mismas condiciones, únicamente se obtuvieron productos de descomposición (Esquema 2.16, Ec. 2).

### 2.4.3 Alcance de la reacción

Tomando como condiciones óptimas las ensayadas para la obtención de **23a**, IPrAuCl/AgSbF<sub>6</sub> (3 mol%) en DCM como disolvente a t.a. y durante 30 min, se procedió a estudiar el comportamiento de los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos **21**, preparados como mezclas de isómeros y como isómeros puros *E*, para ver si se corroboraban los resultados obtenidos con el sustrato modelo (Tabla 2.4.1).

En vista de los resultados obtenidos en las pruebas preliminares sobre el sustrato (*E/Z*)-**21a**, cabe mencionar que también se llevó a cabo la reacción utilizando un catalizador de Au(I) con una fosfina biarilica como ligando (XPhosAuNTf<sub>2</sub>) (entrada 2). La conversión a los 20 min fue del 32% quedando sin reaccionar el sustrato **21a** en una proporción (*E/Z* = 3/1), lo que pareció indicarnos que con este catalizador la reacción era más lenta. El producto **23a** se obtuvo, tras conversión completa transcurrida 1 h, con un rendimiento del 71%.

**Tabla 2.4.1.** Síntesis de los derivados bencénicos **23a,j,m,n,t,x,y** a partir de los 1,3-dien-5-inos (*E/Z*)-**21**<sup>[a]</sup>

| Entrada          | <b>21</b>  | X               | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                           | <i>E/Z</i> <sup>[b]</sup> | <b>23</b>  | Rto. (%) <sup>[c]</sup> |
|------------------|------------|-----------------|----------------|--|---------------------------|------------|-------------------------|
| 1                | <b>21a</b> | CH <sub>2</sub> | Ph             | Ph                                       | 3/1                       | <b>23a</b> | 82                      |
| 2 <sup>[d]</sup> | <b>21a</b> | CH <sub>2</sub> | Ph             | Ph                                       | 3/1                       | <b>23a</b> | 71                      |
| 3                | <b>21c</b> | CH <sub>2</sub> | Ph             | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>       | 1/0                       | –          | – <sup>[e]</sup>        |
| 4                | <b>21e</b> | CH <sub>2</sub> | Ph             | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>        | 1/0                       | –          | – <sup>[e]</sup>        |
| 5                | <b>21j</b> | CH <sub>2</sub> | Bu             | Ph                                       | 1,4/1                     | <b>23j</b> | 87                      |
| 6                | <b>21m</b> | CH <sub>2</sub> | Ph             | 3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>       | 2/1                       | <b>23m</b> | 78                      |
| 7                | <b>21n</b> | CH <sub>2</sub> | Ph             | 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>        | 3/1                       | <b>23n</b> | 86                      |
| 8                | <b>21q</b> | CH <sub>2</sub> | Ph             | Me                                       | 3/1                       | –          | – <sup>[e]</sup>        |
| 9 <sup>[f]</sup> | <b>21t</b> | NTs             | Ph             | Ph                                       | 1/3                       | <b>23t</b> | 78                      |
| 10               | <b>21v</b> | CH <sub>2</sub> | Ph             | <i>i</i> -Pr                             | 3,5/1                     | –          | – <sup>[e]</sup>        |
| 11               | <b>21w</b> | CH <sub>2</sub> | Ph             | <i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | 1,5/1                     | –          | – <sup>[e]</sup>        |
| 12               | <b>21x</b> | CH <sub>2</sub> | Bu             | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>        | 1,5/1                     | <b>23x</b> | 87                      |
| 13               | <b>21y</b> | CH <sub>2</sub> | Bu             | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>        | 1/1,3                     | <b>23y</b> | 86                      |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol del 1,3-dien-5-ino (*E*)-**21**, 3 mol% de catalizador en DCM (1 mL), a t.a durante 30 min. <sup>[b]</sup>Relación de isómeros geométricos determinada por <sup>1</sup>H-RMN de los sustratos de partida.

<sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido a los sustratos de partida **21**. <sup>[d]</sup>Reacción llevada a cabo con XPhosAuNTf<sub>2</sub> como catalizador. <sup>[e]</sup>Se obtienen productos de descomposición. <sup>[f]</sup>La reacción también se llevó a cabo con una mezcla (*E/Z* = 1/1).

Se ha demostrado que este proceso tolera la presencia de diferentes sustituyentes aromáticos sobre la olefina terminal, ya sean fenilo (entradas 1, 5 y 9), *p*-tolilo (entrada 13), 3-metoxifenilo (entrada 6) y 3-clorofenilo (entrada 7), siempre y cuando se parta de sustratos de partida como mezclas de isómeros geométricos, ya que partiendo del isómero puro *E* se obtuvieron productos de descomposición (entradas 3 y 4). Sin embargo, en el caso de sustratos con restos alquílicos sobre la olefina tales como metilo (entrada 8), isopropilo (entrada 10) o pentilo (entrada 11) se obtuvieron productos de descomposición incluso partiendo de mezclas de isómeros (*E/Z*). Con respecto a la sustitución en el triple enlace, el resto aromático puede ser un grupo fenilo (entradas 1–2 y 6, 7 y

9) y butilo (entradas 5, 12 y 13). También fue posible la formación del producto **23t** que presenta un grupo NTs en el anillo de ciclohexeno (entrada 9). Los productos **23** fueron obtenidos en todos los casos con muy buenos rendimientos.

Teniendo en cuenta estos resultados podríamos concluir que la reacción de cicloisomerización del 1,3-dien-5-ino 1-monosustituidos tiene lugar eficientemente cuando se parte de mezclas de isómeros geométricos del sustrato de partida, y cuando, además, el sustituyente sobre la olefina es un grupo aromático. En este punto, tomando como sustrato modelo **21t**, como mezcla de isómeros *E/Z*, tratamos de explicar su evolución parando la reacción a tiempos intermedios para estudiar la conversión y las proporciones de los isómeros *E/Z* de reactivo de partida que quedaban sin reaccionar. Así se llevaron a cabo dos pruebas realizadas con la mezcla (*E/Z* = 1/1) y con la mezcla enriquecida en el isómero *E* (*E/Z* = 3/1) y se compararon sus resultados (Tabla 2.4.2).

**Tabla 2.4.2.** Evolución de la cicloisomerización de (*E/Z*)-**21t**<sup>[a]</sup>

| Entrada | <i>E/Z</i> | t (min) | Conversión (%) <sup>[b]</sup> | <i>E/Z</i> <sup>[c]</sup> | Rto. (%) <sup>[d]</sup> |
|---------|------------|---------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| 1       | 1/1        | 20      | 35                            | 1,5/1                     | 27                      |
| 2       | 1/1        | 30      | 100                           | 0                         | 83                      |
| 3       | 3/1        | 20      | 10                            | 3/1                       | 7                       |
| 4       | 3/1        | 30      | 100                           | 0                         | 86                      |

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo con 0,3 mmol del 1,3-dien-5-ino **21t**, 3 mol% de catalizador, en DCM (1 mL), a t.a. <sup>[b]</sup>La conversión se determinó mediante patrón interno CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (1 M) en el crudo de reacción.

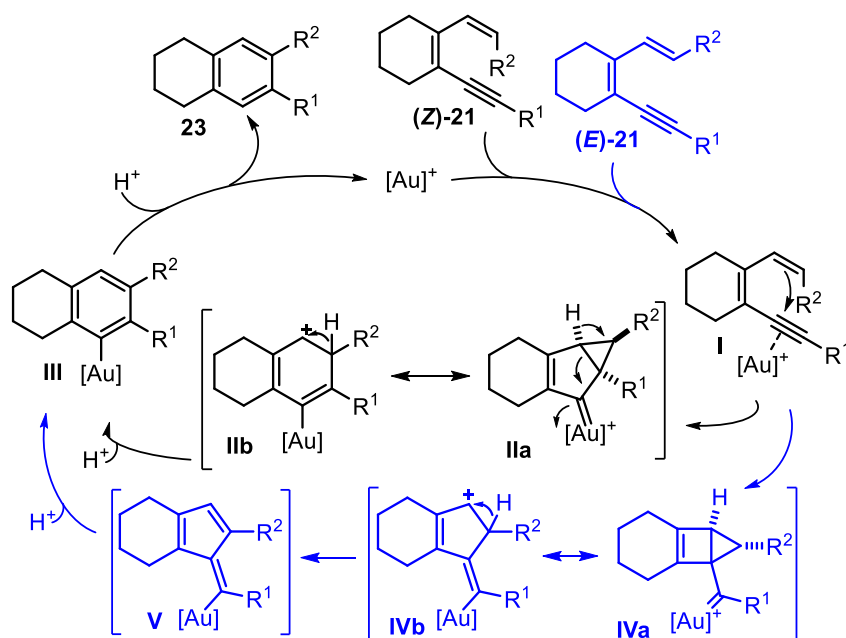
<sup>[c]</sup>Relación de los isómeros *E/Z* que queda sin reaccionar en el crudo de reacción. <sup>[d]</sup>Rendimiento de **23t** en el crudo de reacción referido al sustrato de partida **21t** calculado por patrón interno (CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>).

La reacción de **21t** (*E/Z* = 1/1) tiene una conversión del 35% a los 20 min, quedando sin reaccionar **21t** con una relación (*E/Z* = 1,5/1) (entrada 1). Puede observarse que a los 30 min la conversión es completa y el rendimiento de la reacción es del 83% (entrada 2). Esto parece indicarnos que el isómero *Z* reacciona más rápidamente que el *E*, de ahí que la proporción de isómero *Z* a los 20 min sea menor a la de partida. Teniendo en cuenta la segunda prueba realizada con una mezcla (*E/Z* = 3/1)-**21t**, pudimos observar que a los 20 min la conversión era menor (10%), en comparación con la otra prueba, y que la relación de isómeros *E/Z* que quedaba sin reaccionar era la misma que la de partida (entrada 3). A los 30 min la conversión fue completa y se obtuvo **23t** con

un rendimiento del 86% (entrada 4). Con estos experimentos únicamente pudimos concluir que la reacción partiendo de **21t** ( $E/Z = 3/1$ ), había sido más lenta a tiempos cortos debido probablemente a la mayor proporción de isómero  $E$  en el sustrato de partida.

#### 2.4.4 Propuesta mecanística

A continuación se procede a intentar explicar el proceso a través del cual tiene lugar la obtención de los derivados bencénicos **23** a partir de mezclas  $E/Z$  de los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos **21** mediante la siguiente propuesta de ciclo catalítico (Esquema 2.17).



Esquema 2.17

Así, proponemos que ( $E$ )-**21** y ( $Z$ )-**21** dan lugar a los mismos productos **23**, sin embargo, el camino de reacción es diferente para cada uno de ellos. En el caso del isómero  $Z$ , la reacción se iniciaría con la coordinación del complejo catiónico de Au(I) al triple enlace generando el intermedio **I** sobre el que se produciría el ataque *endo* de la olefina al triple enlace activado, generando el intermedio **II**, en el que contribuyen como formas resonantes extremas el ciclopropil carbeno de oro **IIa** y el carbocatión **IIb**. Así, este intermedio **IIa** podría experimentar una apertura del ciclo seguida de la pérdida de un protón, o bien, considerando **IIb** podría tener lugar la eliminación de un protón. En

cualquier caso, se generaría el intermedio vinil oro **III** que, tras el proceso de protodesmetalación, conduciría a los derivados bencénicos **23**. Por otro lado, teniendo en cuenta los resultados experimentales, el isómero *E*, en ausencia de metanol, también da lugar a los productos **23**. Esto podría explicarse a través de una ciclación *exo* inicial que daría lugar al intermedio **IV**, el cual podría ser representado por el ciclopropil carbeno **IVa** y el carbocatión **IVb**, (siendo esta última forma resonante la que más contribuye al intermedio **IV** según se ha comprobado tras los cálculos computacionales). La posterior pérdida de un protón conduciría al fulveno **V** que, al tratarse de una estructura altamente inestable podría descomponer en el medio de reacción. Sin embargo, en medio ácido (fuente de protones externa o HSbF<sub>6</sub> generado en el medio de reacción), el fulveno **V** podría experimentar una expansión del ciclo inducida por la generación de aromaticidad dando lugar al intermedio **III** el cual conduciría a los derivados bencénicos **23**. Este camino de reacción sería más lento, lo que podría explicar que el isómero *E* se consuma más lentamente que el *Z*. A la espera de posteriores resultados experimentales y computacionales que arrojen luz sobre el mecanismo de esta sorprendente reacción, se ha sugerido inicialmente esta propuesta mecanística.

### 2.3.5 Conclusiones

La ciclación *6-endo* sobre 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos en presencia de un catalizador de oro(I) permite la síntesis de una variedad de derivados bencénicos **23** con muy buenos rendimientos. Esta reacción presenta una limitación, y es que únicamente tiene lugar partiendo de mezclas de los isómeros geométricos del sustrato de partida **21** y, además, el sustituyente sobre la olefina debe ser un grupo aromático.

Además, hemos podido establecer experimentalmente que para que tenga lugar la reacción es necesario la presencia de los dos isómeros *E* y *Z*, consumiéndose ambos desde el inicio de la reacción, sin embargo, el isómero *E* parece reaccionar más lentamente debido, probablemente, a que en ausencia de nucleófilo, el cierre *exo* daría lugar a la formación de fulvenos que lentamente experimentarían una expansión del ciclo, aunque esta propuesta aún no se encuentra avalada por cálculos teóricos.





I. INTRODUCCIÓN

II. ANTECEDENTES GENERALES

III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

**IV. CONCLUSIONES**

V. PARTE EXPERIMENTAL



Las reacciones de cicloisomerización y adición nucleofílica, catalizadas por complejos de oro(I), en *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -monosustituidos dan lugar a benzofulvenos e indenos funcionalizados a través de una ciclación selectiva 5-*endo*, en lugar de 6-*endo* o 5-*exo* que también podrían ser posibles.

Por una parte, la reacción de cicloisomerización es diastereoselectiva conduciendo a la formación mayoritaria de un diastereoisómero del correspondiente benzofulveno. El isómero geométrico obtenido depende de la sustitución del triple enlace. Sin embargo, la reacción de metoxiciclación es diastereoespecífica, es decir, la estereoquímica del sustrato de partida determina la estereoquímica del indeno metoxi-funcionalizado final.

En el caso de la cicloisomerización de los *o*-(alquínil)estirenos, la propuesta mecanística implica la isomerización previa de la olefina de partida al isómero *E*. Al llevar a cabo estas reacciones a una temperatura mayor, esta isomerización no es tan rápida como la cicloisomerización lo que da lugar a la formación de mezclas de diastereoisómeros del benzofulveno final. Por el contrario, en las reacciones de metoxiciclación no se ha observado esta isomerización inicial, lo que explicaría la diastereoespecificidad de la reacción ya que el diastereoisómero final está determinado por la estereoquímica del *o*-(alquínil)estireno de partida. El mecanismo propuesto para esta transformación, que implica una ciclación 5-*endo* con un ciclopropil carbeno de oro como intermedio, ha sido avalado por cálculos computacionales que también han dado cuenta de la estereoespecificidad del proceso.

Estos *o*-(alquínil)estirenos también pueden intervenir en reacciones de adición nucleofílica en presencia de otros nucleófilos externos tales como agua, otros alcoholes y compuestos 1,3-dicarbonílicos los cuales dan lugar de forma estereoespecífica, en la mayoría de los casos, a indenos hidroxilados y alcoxilfuncionalizados. Por otro lado, empleando compuestos aromáticos ricos en electrones tiene lugar la formación de nuevos enlaces C-C mediante un proceso de *C*-alquilación tipo Friedel-Crafts que da lugar a 1-diaril-1*H*-indenos también de forma estereoespecífica.

Finalmente, *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -monosustituidos que presentan como sustituyentes del triple enlace grupos ariltio o arilselenio, dan lugar a dihidroindeno[2,1-*b*]tio(seleno)cromenos de forma estereoselectiva, ya que se obtiene, en la mayoría de los casos, un único diastereoisómero independientemente de la estereoquímica de la olefina de partida.

En lo que respecta al Capítulo 2, las reacciones de metoxiciclación catalizadas por complejos de oro(I) en los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos dan lugar, diastereoselectivamente, a alquilidenciclopentenos a través de una ciclación formal 5-*exo*. Así, esta reacción constituye el primer ejemplo general de una ciclación 5-*exo* en 1,5-eninos con triples enlaces internos, ya que hasta el momento no se había encontrado esta reactividad en este tipo de sustratos, más allá de reacciones laterales o algunos subproductos de reacción. La propuesta mecanística para esta novedosa reacción queda avalada por cálculos computacionales los cuales, además, apoyan la existencia de un carbocatión como intermedio de reacción, en vez de un ciclopropil carbeno. Y así, la reactividad encontrada para los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos resulta novedosa y diferente a la de los *o*-(alquil)estirenos análogos estudiados en el Capítulo 1.

Además, esta metoxiciclación es selectiva respecto a la estereoquímica de la olefina terminal del sustrato de partida ya que partiendo de mezclas de isómeros *E/Z*, se obtienen mezclas de derivados bencénicos procedentes de un cierre formal 6-*endo* y de ciclopentenos metoxifuncionalizados a través de una ciclación 5-*exo*. Los resultados experimentales, avalados también por cálculos computacionales, sugieren que el isómero *E* del dienino de partida evoluciona mediante un cierre 5-*exo* con intermediación de un carbocatión, mientras que el isómero *Z* experimenta una ciclación via 5-*endo* con un ciclopropil carbeno como intermedio.

Además, la reacción de adición nucleofílica también ha sido llevada a cabo en presencia de otros alcoholes primarios dando lugar a una familia de alcoxidociclopentenos con muy buenos rendimientos y de forma diastereoselectiva.

Sin embargo, en ausencia de nucleófilos, la reacción de los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos da lugar a los derivados bencénicos procedentes de una ciclación formal 6-*endo* con muy buenos rendimientos. Sin embargo, este proceso únicamente tiene lugar a partir de mezclas de los isómeros geométricos del sustrato de partida y, cuando además, el sustituyente sobre la olefina es un grupo aromático. El mecanismo y el alcance de este proceso continúa siendo investigado en nuestro grupo.

I. INTRODUCCIÓN

II. ANTECEDENTES GENERALES

III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

IV. CONCLUSIONES

**V. PARTE EXPERIMENTAL**



## 0. GENERALIDADES

Todo el material de vidrio se secó previamente a ser utilizado. Todas las operaciones que implicaron la manipulación de reactivos organometálicos se realizaron en atmósfera inerte de nitrógeno.

Las mezclas frigoríficas utilizadas en las reacciones a baja temperatura se prepararon mezclando N<sub>2</sub> líquido con acetona. Las temperaturas de reacción indicadas en esta memoria se refieren, en todos los casos, a las temperaturas de los baños.

Los ficheros de las estructuras resueltas por difracción de rayos X, así como los espectros de RMN de los compuestos preparados, se encuentran recogidos en formato electrónico en el CD que se adjunta con esta memoria escrita.

### 1. Reactivos de partida

En su mayoría los reactivos de partida fueron adquiridos comercialmente y se usaron sin posterior purificación.

### 2. Disolventes

Los disolventes anhidros empleados fueron secados y destilados inmediatamente antes de ser utilizados siguiendo los métodos estándar. El hexano y el AcOEt fueron adquiridos comercialmente en su mayor grado de pureza.

Los disolventes orgánicos volátiles se evaporaron en todos los casos a presión reducida (20 mm Hg) en un evaporador rotativo *Heidolph Laborota 4000*.

### 3. Cromatografía

La cromatografía en capa fina fue realizada utilizando placas de sílica gel 60 F<sub>254</sub>, revelando las mismas por exposición a la luz UV. Los valores del factor R<sub>f</sub> son referidos a la sílica gel como fase estacionaria. La cromatografía de columna fue realizada utilizando sílica gel 60 (230-400 mesh ASTM) como fase estacionaria. Como fase móvil se emplearon mezclas de hexano y AcOEt, los cuales fueron destilados antes de ser utilizados. En ocasiones se empleó sílica gel desactivada por tratamiento con una disolución acuosa de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> al 4% durante 3 h y el consiguiente filtrado y secado durante 3 días a 140 °C.

### 4. Técnicas instrumentales

Los experimentos de RMN se han realizado en los espectrómetros Varian Mercury-Plus 300 MHz, Varian Inova-400 MHz ó Bruker Avance 300 MHz a t.a. En <sup>1</sup>H RMN, los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm empleando como referencia

interna la señal del residuo de disolvente, y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se dan en Hz teniendo en cuenta que las abreviaturas empleadas para designar la multiplicidad en resonancia son: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; dd, doble doblete; dt, doble triplete; td, triple doblete; m, multiplete. Los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN se obtienen a 75.4 MHz o 100.6 MHz empleando un desacoplamiento de protón y los valores de los desplazamientos químicos emplean como referencia interna la señal del residuo de disolvente ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  77.16; ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  128.06; ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  53.84. La multiplicidad de las señales es determinada por experimentos DEPT.

Los espectros de masas de baja resolución (EMBR) se han llevado a cabo en un cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masas (GC-MS) Hewlett-Packard 6890N/5973 y Sistema de Red de GC Agilent 6890N, equipado con una columna HP-5MS empleando impacto electrónico (IE). Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han llevado a cabo en un GC-MS Micromass AutoSpec usando impacto electrónico (EI) a 70 eV o en un espectrómetro de masas Agilent 6545 Q-TOF usando ionización por electrospray (ESI). Solo se detallan el pico base y el correspondiente al ión molecular.

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Büchi-Tottoli (Gallenkamp), medidos en capilar y sin corregir.

Las representaciones cristalográficas se realizan en un difractómetro Bruker D8 Venture-PhotonIII o Bruker APEX3 y se procesan con el programa SHELXT-2014 (Sheldrick, 2014). Los datos cristalográficos se depositan en el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge (CCDC).

## 5. Métodos Computacionales

Las geometrías de todas las estructuras estudiadas han sido optimizadas usando el funcional híbrido M06 combinado con el conjunto de bases def2-SVP. La influencia del disolvente diclorometano se ha tenido en cuenta mediante el modelo polarizable del continuo (PCM). La naturaleza de los puntos estacionarios optimizados como mínimos o estados de transición ha sido confirmada mediante un análisis de frecuencia realizado al mismo nivel teórico. La estabilidad de la función de onda ha sido testeada en todos los casos. Los cálculos se han llevado a cabo usando el software de cálculo científico Gaussian 09 E.01.

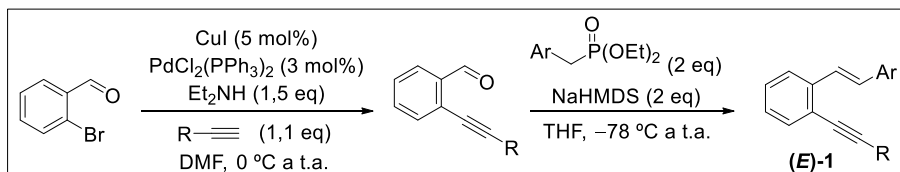


## 1. *o*-(ALQUINIL)ESTIRENOS $\beta$ -MONOSUSTITUIDOS: REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN Y ALCOXICICLACIÓN CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Au(I)

### 1.1. Síntesis de los sustratos de partida

#### 1.1.1. Síntesis de *o*-(alquinil)estirenos $\beta$ -monosustituídos 1.

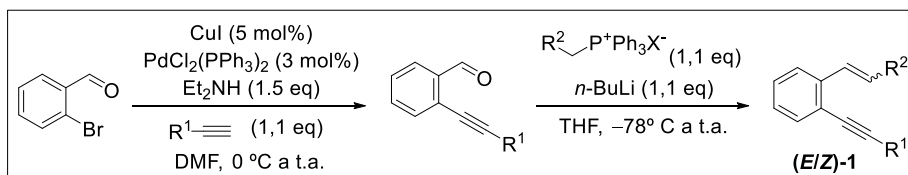
##### A. Método A



*Paso 1:* A una disolución del 2-bromobenzaldehído (10 mmol) en DMF (5 mL) con la Et<sub>2</sub>NH (1,5 eq., 15 mmol, 1,6 mL), el PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,3 mmol, 211 mg) y el CuI (0,5 mmol, 96 mg), se le añade el correspondiente alquino a 0 °C y se deja evolucionar la reacción hasta t.a. La mezcla de reacción es agitada a t.a. hasta que el derivado carbonílico se haya consumido completamente (determinado por GC-MS).<sup>121</sup> El crudo de reacción se lava con agua, y la combinación de las fases acuosas se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y los disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/AcOEt como eluyente para obtener los correspondientes 2-alquinilbenzaldehídos que serán utilizados en el siguiente paso de reacción.

*Paso 2:* A una disolución del correspondiente dietilfosfonato (2 eq., 10 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C se le adiciona NaHMDS (2 eq., 10 mmol, 10 mL, 1 M en hexano) y la mezcla resultante es agitada a t.a. durante 30 min.<sup>123</sup> A continuación, se enfría la reacción a -50 °C y se añade el correspondiente derivado de 2-alquinilbenzaldehído<sup>122</sup> (5 mmol). La reacción es agitada a t.a. hasta que el aldehído se haya consumido totalmente, lo cual es determinado por GC-MS (aprox. 16 h). La extracción del crudo de reacción se lleva a cabo con una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y DCM (2 × 20 mL). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y los disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/AcOEt como eluyente para obtener los correspondientes *o*-(alquinil)estirenos 1 como isómero *E*.

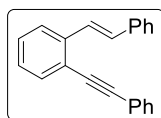
B. Método B



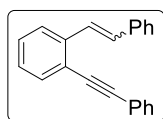
*Paso 1:* Se sigue la misma metodología que para la síntesis de los 2-alquinilbenzaldehídos descritos en el Método A.

*Paso 2:* A una disolución de la correspondiente sal de fosfonio (1,1 eq., 5,5 mmol) en THF (10 mL) se le añade a 0 °C, *n*-BuLi (1,1 eq., 5,5 mmol, 1,6 M en hexano, 6,8 mL) y la mezcla resultante es agitada durante 30 min a t.a. La reacción se vuelve a enfriar a 0 °C para añadir una disolución del correspondiente derivado de 2-alquinilbenzaldehído (5 mmol) en THF (10 mL).<sup>126</sup> La reacción es agitada a t.a. hasta que el aldehído se haya consumido totalmente, lo cual es determinado por GC-MS (aprox. 16 h). La extracción del crudo de reacción se lleva a cabo con una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y DCM (2 × 20 mL). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y los disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es cuidadosamente purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/AcOEt como eluyente para obtener los correspondientes *o*-(alquinil)estirenos **1** como isómeros *Z*, o en su defecto como mezcla de isómeros *E/Z* cuando no se consigue un mejor aislamiento en la purificación por columna (estos rendimientos no aparecen descritos).

Los datos físicos y espectroscópicos de los *o*-(alquinil)estirenos β-monosustituidos **1** resultantes se muestran a continuación.

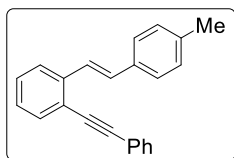


**(E)-1-Estiril-2-(feniletinil)benzeno (E-1a).** Aceite amarillo. Rto. 88%.  $R_f = 0.11$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros *E/Z* >20/1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.81–7.59 (m, 2H), 7.43–7.41 (m, 4H), 7.40–7.23 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 138.8 (C), 137.5 (C), 132.9 (CH), 131.7 (2 x CH), 130.5 (CH), 128.9 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 126.9 (2 x CH), 124.9 (CH), 123.5 (C), 122.3 (C), 94.5 (C), 88.1 (C), un CH aromático no aparece por solapamiento. EMBR (EI) *m/z* (%) 280 (M<sup>+</sup>, 100), 202 (82). EMAR (EI) calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub> 280.1252, encontrada 280.1254.

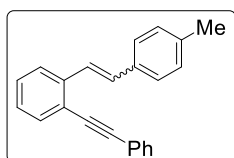


**1-Estiril-2-(feniletinil)benzeno (1a).** Aceite amarillo.  $R_f = 0.45$  (hex/AcOEt, 10/1). Obtenido como mezcla de isómeros *E/Z* ~1/1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.97 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.76–7.73 (m, 7H), 7.50–7.12 (m, 22H), 6.90 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 139.5 (C), 138.7 (C), 137.4 (C), 137.0 (C), 132.7 (CH), 132.4 (CH), 131.6 (2 x CH), 131.5 (2 x CH), 131.4 (CH), 131.3

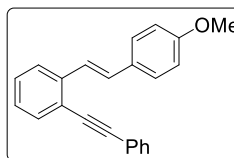
(CH), 130.9 (CH), 130.4 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (2 x CH), 128.9 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.44 (CH), 128.39 (2 x CH), 128.3 (CH), 128.2 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (2 x CH), 126.7 (CH), 124.8 (C), 123.4 (C), 122.9 (C), 122.2 (C), 94.6 (C), 94.2 (C), 88.3 (C), 88.1 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  310 (100), 265 (25), 202 (21). **EMAR** (EI) calcd. para  $C_{22}H_{16}$  280.1252, encontrada 280.1254.



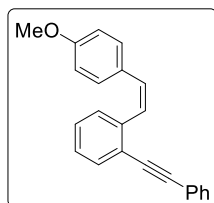
**(E)-1-(Feniletinil)-2-(4-metilestiril)benceno (E-1b).** Aceite amarillo. Rto. 77%.  $R_f = 0.25$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z >20/1$ .  **$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.82–7.77 (m, 2H), 7.69–7.54 (m, 3H), 7.57–7.54 (m, 2H), 7.47–7.44 (m, 4H), 7.33–7.26 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).  **$^{13}C$  RMN** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.0 (C), 137.9 (C), 134.7 (C), 132.8 (CH), 131.6 (2 x CH), 130.4 (CH), 129.6 (2 x CH), 128.7 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (2 x CH), 125.8 (CH), 124.8 (CH), 123.5 (C), 122.1 (C), 94.5 (C), 88.3 (C), 21.4 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 294 ( $M^+$ , 100), 279 (88). **EMAR** (EI) calcd. para  $C_{23}H_{18}$  294.1409, encontrada 294.1410.



**1-(Feniletinil)-2-(4-metilestiril)benceno (1b).** Aceite amarillo.  $R_f = 0.05$  (hexano). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros  $E/Z \sim 1/1$ .  **$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.76–7.06 (m, 28H), 6.90 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).  **$^{13}C$  RMN** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.9 (C), 139.0 (C), 137.9 (C), 137.1 (C), 134.7 (C), 134.1 (C), 134.0 (C), 132.8 (CH), 132.4 (CH), 131.7 (2 x CH), 131.6 (2 x CH), 131.2 (CH), 130.4 (CH), 129.6 (2 x CH), 129.1 (CH), 129.03 (2 x CH), 128.98 (2 x CH), 128.64 (CH), 128.60 (2 x CH), 128.5 (CH), 128.44 (2 x CH), 127.97 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (2 x CH), 125.9 (CH), 124.8 (CH), 123.5 (C), 122.9 (C), 122.1 (C), 94.5 (C), 94.1 (C), 88.4 (C), 88.2 (C), 21.43 (CH<sub>3</sub>), 21.37 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 294 ( $M^+$ , 100), 279 (80). **EMAR** (EI) calcd. para  $C_{23}H_{18}$  294.1409, encontrada 294.1410.

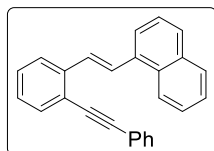


**(E)-1-(Feniletinil)-2-(4-metoxiestiril)benceno (E-1c).** Aceite amarillo. Rto. 70%.  $R_f = 0.24$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z >20/1$ .  **$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.80–7.25 (m, 13H), 7.02 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).  **$^{13}C$  RMN** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 159.6 (C), 139.1 (C), 132.7 (CH), 131.6 (2 x CH), 130.2 (C), 130.0 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.4 (CH), 128.0 (2 x CH), 126.9 (CH), 124.61 (CH), 124.57 (CH), 123.5 (C), 121.9 (C), 114.3 (2 x CH), 94.4 (C), 88.3 (C), 55.3 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 310 ( $M^+$ , 100), 265 (25), 207 (21). **EMAR** (EI) calcd. para  $C_{23}H_{18}O$  310.1358, calculada 310.1358.



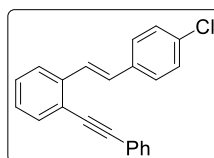
**(Z)-1-(Feniletinil)-2-(4-metoxiestiril)benceno (Z-1c).** Aceite amarillo.  $R_f = 0.10$  (hexano). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z \sim 1/1$ . Aislado como  $E/Z = 1/8$ . Datado el isómero Z.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.65–7.25 (m, 4H), 7.65–7.25 (m, 5H), 7.65–7.25 (m, 3H), 6.90 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 6.83–76.80 (m, 1H), 6.73 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) 158.9 (C), 140.0 (C), 132.4 (CH), 131.7 (2 x CH), 130.8 (CH), 130.4 (2 x CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 128.44 (2 x CH), 128.41 (CH), 128.0 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (C), 127.0 (C), 113.7 (2 x CH), 94.0 (C), 88.4 (C), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  310 (100), 265 (30), 202 (21). **EMAR** (EI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}$  310.1358, calculada 310.1358.



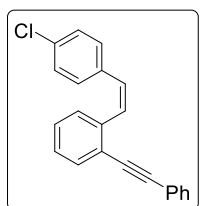
**(E)-1-(2-(Hex-1-in-1-il)estiril)naftaleno (E-1d).** Aceite anaranjado. Rto. 60%.  $R_f = 0.27$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.33–8.30 (m, 1H), 8.09 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 7.89–7.83 (m, 5H), 7.63–7.40 (m, 11H), 1.07 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$

(75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.1 (C), 135.2 (C), 133.9 (C), 133.0 (CH), 131.7 (2 x CH), 131.6 (C), 129.9 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.5 (3 x CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 125.9 (CH), 125.5 (CH), 124.02 (CH), 123.98 (CH), 123.4 (C), 122.3 (C), 94.6 (C), 88.2 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 310 ( $\text{M}^+$ , 28), 268 (44), 253 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 311.1794, encontrada 311.1801.



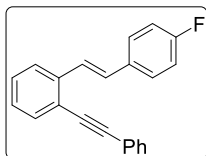
**(E)-1-(4-Cloroestiril)-2-(feniletinil)benceno (E-1e).** Aceite amarillo. Rto. 77%.  $R_f = 0.22$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.77–7.71 (m, 2H), 7.65–7.59 (m, 3H), 7.52 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.44–7.37 (m, 6H), 7.32–7.25 (m, 1H), 7.19 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.5 (C), 136.1 (C), 133.6 (C), 132.9

(CH), 131.6 (2 x CH), 129.1 (CH), 129.0 (2 x CH), 128.7 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 124.9 (CH), 123.4 (C), 122.4 (C), 94.7 (C), 88.0 (C), falta un CH aromático debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 314 ( $\text{M}^+$ , 32), 279 (100). **EMAR** (EI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}$  314.0862, encontrada 314.0864.

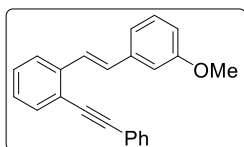


**(Z)-1-(4-Cloroestiril)-2-(feniletinil)benceno (Z-1e).** Aceite amarillo.  $R_f = 0.22$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z \sim 1/1$ . Aislado como  $E/Z < 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.79–7.19 (m, 15H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.2 (C), 135.5 (C), 132.9 (C), 132.6 (C), 132.5 (CH),

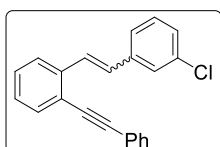
131.7 (2 x CH), 130.4 (2 x CH), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 129.02 (CH), 128.99 (CH), 128.55 (2 x CH), 128.51 (2 x CH), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 123.4 (C), 123.0 (C), 94.3 (C), 88.2 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 314 ( $\text{M}^+$ , 32), 279 (100). **EMAR** (EI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}$  314.0862, encontrada 314.0864.



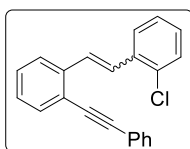
**(E)-1-(Feniletinil)-2-(4-Fluoroestiril)benzeno (E-1f).** Sólido blanco. Rto. 69%. P.f. = 100–102 °C. Obtenido y aislado como mezcla de isómeros *E/Z* >20/1.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.72–7.52 (m, 7H), 7.41–7.16 (m, 6H), 7.11–7.06 (m, 2H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 162.6 (d,  $J = 247.6$  Hz, C), 138.7 (C), 133.7 (d,  $J = 3.2$  Hz, C), 132.9 (CH), 131.6 (2 x CH), 129.3 (CH), 128.7 (CH), 128.64 (2 x CH), 128.61 (CH), 128.3 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 x CH), 127.4 (CH), 126.7 (d,  $J = 2.0$  Hz, CH), 124.9 (CH), 123.5 (C), 122.3 (C), 115.8 (d,  $J = 21.7$  Hz, 2 x CH), 94.6 (C), 88.1 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 298 ( $\text{M}^+$ , 100), 283 (20), 276 (22), 220 (45). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}^+$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 299.1231, encontrada 299.1234.



**(E)-1-(Feniletinil)-2-(3-metoxiestiril)benzeno (E-1g).** Aceite amarillo. Rto. 79%.  $R_f = 0.18$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros *E/Z* = 6/1. Datado el isómero *E*.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.97 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 7.49–7.42 (m, 4H), 7.11–6.90 (m, 10H), 3.31 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 159.9 (C), 138.8 (C), 138.7 (C), 132.7 (CH), 131.5 (2 x CH), 130.3 (CH), 129.8 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (2 x CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 124.8 (CH), 123.4 (C), 122.2 (C), 119.5 (CH), 113.8 (CH), 111.8 (CH), 94.6 (C), 88.1 (C), 55.1 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 310 ( $\text{M}^+$ , 100), 265 (42), 207 (13). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{Na}$  [( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ( $-\text{H}_2\text{O}$ )] 315.1144, encontrada 315.1166.

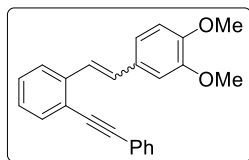


**1-(3-Cloroestiril)-2-(feniletinil)benzeno (1h).** Aceite amarillo. Rto. 72%.  $R_f = 0.72$  (hex/AcOEt, 5/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros *E/Z* ~1,5/1.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.78–7.12 (m, 28H, may + min), 6.67–6.57 (m, 2H, may + min).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.4 (C), 139.0 (C), 138.3 (C), 134.8 (C), 134.1 (C), 132.9 (CH), 132.6 (CH), 131.7 (2 x CH), 131.6 (2 x CH), 131.0 (C), 130.8 (C), 130.3 (CH), 130.1 (CH), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 125.0 (CH), 124.9 (CH), 123.4 (C), 123.0 (C), 122.6 (C), 94.8 (C), 94.3 (C), 88.1 (C), 87.9 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 314 ( $\text{M}^+$ , 33), 279 (100), 202 (27).

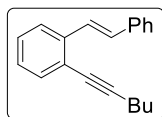


**1-(2-Cloroestiril)-2-(feniletinil)benzeno (1i).** Aceite amarillo. Rto. 70%.  $R_f = 0.18$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros *E/Z* ~1/1.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.82–7.79 (m, 2H), 7.72 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 7.64–7.58 (m, 6H), 7.43–7.02 (m, 20H), 6.89 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.7 (C), 138.5 (C), 135.8 (C), 135.6 (C), 133.9 (C), 133.7 (C), 132.9 (CH), 132.4 (CH), 131.73 (2 x CH), 131.65 (2 x CH), 131.0 (CH), 130.5 (CH), 130.1 (CH), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.54 (2 x CH), 128.49 (CH), 128.47 (2 x CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 126.44 (CH), 126.41 (CH), 125.3 (CH), 123.4 (C), 123.1

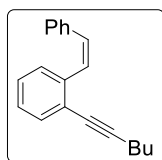
(C), 122.5 (C), 94.7 (C), 94.4 (C), 88.1 (C), 88.0 (C), un C y un CH aromáticos no aparecen debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 314 ( $M^+$ , 52), 279 (100).



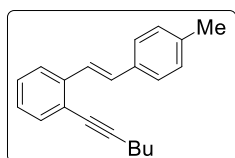
**1,2-Dimetoxi-4-(2-(feniletinil)estiril)benzeno (1j).** Aceite amarillo. Rto. 68%.  $R_f = 0.32$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros  $E/Z \sim 1/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.72–7.10 (m, 24H), 6.89–6.64 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.59 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 149.2 (2 x C), 148.41 (C), 148.43 (C), 140.1 (C), 139.1 (2 x C), 132.6 (CH), 132.4 (CH), 131.7 (2 x CH), 131.6(CH), 131.5 (2 x CH), 131.0 (CH), 130.7 (CH), 130.1 (CH), 129.8 (CH), 129.3 (CH), 128.7 (CH), 128.54 (2 x CH), 128.50 (CH), 128.42 (2 x CH), 127.98 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 127.02 (CH), 126.97 (CH), 125.0 (CH), 124.6 (CH), 124.6 (C), 123.5 (C), 122.9 (C), 122.2 (CH), 122.0 (2 x C), 120.3 (2 x CH), 94.5 (C), 94.0 (C), 88.3 (2 x C), 56.1 ( $\text{CH}_3$ ), 55.9 ( $\text{CH}_3$ ), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 340 ( $M^+$ , 42), 278 (60), 203 (100). **EMAR** (EI) calcd. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_2$  340.1463, encontrada 340.1464.



**(E)-1-Estiril-2-(hex-1-in-1-il)benzeno (E-1k).** Aceite amarillo. Rto. 68%.  $R_f = 0.45$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.68–7.63 (m, 2H), 7.54–7.52 (m, 2H), 7.42–7.33 (m, 3H), 7.27–7.25 (m, 2H), 7.18–7.11 (m, 2H), 2.50 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.66–1.61 (m, 2H), 1.57–1.52 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.6 (C), 137.6 (C), 132.7 (CH), 129.8 (CH), 128.8 (2 x CH), 127.82 (CH), 127.79 (CH), 127.24 (CH), 127.18 (CH), 126.8 (2 x CH), 124.6 (CH), 123.3 (C), 95.7 (C), 79.2 (C), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 19.5 ( $\text{CH}_2$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 260 ( $M^+$ , 28), 215 (100). **EMAR** (EI) calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}$  260.1565, encontrada 260.1565.

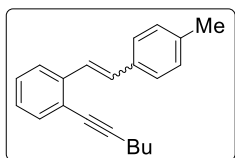


**(Z)-1-Estiril-2-(hex-1-in-1-il)benzeno (Z-1k).** Aceite amarillo.  $R_f = 0.23$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z \sim 1/1$ . Aislado como  $E/Z < 1/20$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.42 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.21–7.70 (m, 8H), 6.83 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 2.44 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.59–1.57 (m, 2H), 1.57–1.50 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.3 (C), 137.2 (C), 132.4 (CH), 130.7 (CH), 129.4 (CH), 1291 (2 x CH), 129.0 (CH), 128.2 (2 x CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 123.9 (C), 95.4 (C), 79.4 (C), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 260 ( $M^+$ , 28), 215 (100). **EMAR** (EI) calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}$  260.1565, encontrada 260.1565.

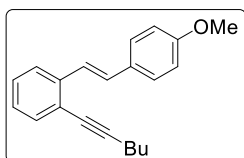


**(E)-1-(Hex-1-in-1-il)-2-(4-metilestiril)benzeno (E-1l).** Aceite amarillo. Rto. 55%.  $R_f = 0.30$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.72–6.64 (m, 2H), 7.50–7.44 (m, 2H), 7.31–7.14 (m, 6H), 2.56 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.71–1.59 (m, 4H), 1.03 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.7 (C), 137.6

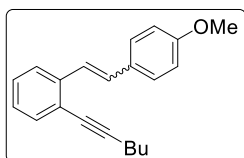
(C), 134.8 (C), 132.6 (CH), 129.7 (CH), 129.4 (2 x CH), 127.7 (CH), 127.0 (CH), 126.6 (2 x CH), 126.1 (CH), 124.4 (CH), 123.0 (C), 95.6 (C), 79.2 (C), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 274 (M<sup>+</sup>, 49), 231 (44), 215 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 275.1794, encontrada 275.1793.



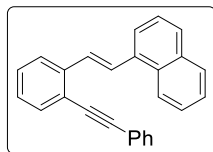
**1-(Hex-1-in-1-il)-2-(4-metilestiril)benceno (II).** Aceite amarillo.  $R_f = 0.20$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros *E/Z* ~1/1. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.72–6.66 (m, 2H), 7.51–7.04 (m, 16H), 6.84 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 2.57 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.50 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.74–1.53 (m, 4H), 1.07–0.98 (m, 6H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 139.6 (C), 138.8 (C), 137.7 (C), 136.9 (C), 134.9 (C), 134.2 (C), 132.7 (CH), 132.4 (CH), 130.7 (CH), 129.8 (CH), 129.5 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 128.94 (2 x CH), 128.91 (CH), 128.6 (CH), 127.8 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 126.7 (2 x CH), 126.2 (CH), 124.5 (CH), 123.8 (C), 123.1 (C), 95.6 (C), 95.4 (C), 79.4 (C), 79.3 (C), 31.05 (CH<sub>2</sub>), 30.02 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>), 19.5 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>3</sub>), 13.84 (CH<sub>3</sub>), 13.81 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 274 (M<sup>+</sup>, 62), 231 (25), 215 (100). **EMAR** (EI) calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub> 275.1722, encontrada 275.1722.



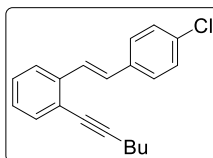
**(E)-1-(Hex-1-in-1-il)-2-(4-metoxiestiril)benceno (E-1m).** Aceite amarillo. Rto. 64%.  $R_f = 0.24$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros *E/Z* = 9/1. Dado el isómero *E*. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.71 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.64–7.14 (m, 7H), 6.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.59 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.73–1.62 (m, 4H), 1.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 159.5 (C), 138.9 (C), 132.7 (CH), 130.5 (CH), 129.4 (C), 128.0 (2 x CH), 127.8 (CH), 126.8 (CH), 125.1 (CH), 124.3 (CH), 122.9 (C), 114.2 (2 x CH), 95.6 (C), 79.3 (C), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 19.5 (CH<sub>2</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 290 (M<sup>+</sup>, 100), 202 (78). **EMAR** (EI) calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O 290.1671, encontrada 290.1672.



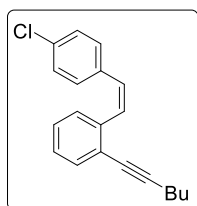
**1-(Hex-1-in-1-il)-2-(4-metoxiestiril)benceno (1m).** Aceite amarillo.  $R_f = 0.15$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros *E/Z* ~1/1. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.70–6.62 (m, 20H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.56 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.49 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.73–1.52 (m, 4H), 2.49 (t,  $J = 5.7$  Hz, 3H), 2.49 (t,  $J = 5.7$  Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 159.4 (C), 158.7 (C), 139.7 (C), 138.9 (C), 132.7 (CH), 132.4 (CH), 130.4 (C), 130.3 (2 x CH), 130.2 (CH), 129.6 (C), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 128.0 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (2 x CH), 125.0 (CH), 124.3 (CH), 123.8 (C), 122.9 (C), 114.2 (2 x CH), 113.6 (2 x CH), 95.5 (C), 95.3 (C), 79.4 (C), 79.3 (C), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 31.04 (CH<sub>2</sub>), 31.00 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 19.5 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 13.82 (CH<sub>3</sub>), 13.79 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 290 (M<sup>+</sup>, 100), 202 (66). **EMAR** (EI) calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O 290.1671, encontrada 290.1672.



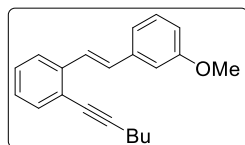
**(E)-1-(2-(Feniletinil)estiril)naftaleno (E-1n).** Aceite amarillo. Rto. 60%.  $R_f = 0.21$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.36–8.33 (m, 1H), 8.13 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.66–7.61 (m, 4H), 7.48–7.26 (m, 8H), 7.48–7.26 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.1 (C), 135.1 (C), 133.9 (C), 133.0 (CH), 131.7 (2 x CH), 131.5 (C), 129.9 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 125.9 (CH), 125.5 (CH), 124.01 (CH), 123.95 (CH), 123.4 (C), 122.3 (C), 94.6 (C), 88.2 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 330 ( $\text{M}^+$ , 56), 313 (11), 253 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 331.1481, encontrada 331.1474.



**(E)-1-(4-Cloroestiril)-2-(hex-1-in-1-il)benceno (E-1o).** Aceite amarillo. Rto. 80%.  $R_f = 0.45$  (hex/AcOEt, 10/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.64–7.59 (m, 2H), 7.46–7.17 (m, 7H), 7.07 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 2.51 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.66–1.53 (m, 4H), 0.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.2 (C), 136.1 (C), 133.3 (C), 132.7 (CH), 128.9 (2 x CH), 128.4 (CH), 127.9 (2 x CH), 127.82 (CH), 127.78 (CH), 127.5 (CH), 124.6 (CH), 123.3 (C), 95.9 (C), 79.1 (C), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 19.5 ( $\text{CH}_2$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 294 ( $\text{M}^+$ , 32), 215 (100). **EMAR** (EI) calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}$  294.1175, encontrada 294.1177.



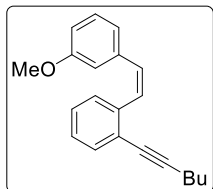
**(Z)-1-(4-Cloroestiril)-2-(hex-1-in-1-il)benceno (Z-1o).** Aceite amarillo.  $R_f = 0.27$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z \sim 1/1$ . Aislado como  $E/Z < 1/20$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.50–7.03 (m, 8H), 6.91 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 2.49 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.47 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.64–1.52 (m, 4H), 1.00 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.9 (C), 135.6 (C), 132.8 (C), 132.5 (CH), 130.3 (2 x CH), 130.0 (C), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.24 (CH), 127.21 (CH), 123.8 (C), 95.5 (C), 79.3 (C), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ), dos CH aromáticos no aparecen debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 294 ( $\text{M}^+$ , 18), 215 (100). **EMAR** (EI) calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}$  294.1175, encontrada 294.1177.



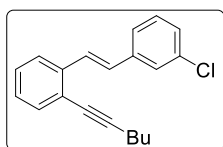
**(E)-1-(Hex-1-in-1-il)-2-(3-metoxiestiril)benceno (E-1p).** Aceite amarillo. Rto. 68%.  $R_f = 0.61$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z = 1/1$ . Aislado como  $E/Z = 3/1$ . Datado el isómero  $E$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.71–7.62 (m, 2H), 7.43 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.34–7.07 (m, 6H), 3.86 (s, 3H), 2.52 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.70–1.53 (m, 4H), 0.98 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 160.0 (C), 139.4 (C), 138.5 (C), 132.7 (CH), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 124.6 (C), 121.7 (CH), 119.5 (CH), 113.4 (C), 112.2 (CH), 112.1 (CH), 95.8 (C), 79.2 (C), 55.2



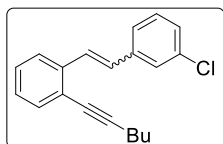
(CH<sub>3</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 19.5 (CH<sub>2</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 290 (M<sup>+</sup>, 81), 247 (85), 215 (100).



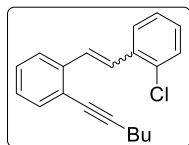
**(Z)-1-(Hex-1-in-1-il)-2-(3-metoxiestiril)benzeno (Z-1p).** Aceite amarillo.  $R_f = 0.54$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido como mezcla de isómeros *E/Z* ~1/1. Aislado como *E/Z* = 1/8. Dado el isómero *Z*. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.44 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.16–7.06 (m, 3H), 6.87–6.73 (m, 4H), 6.65 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.46 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.63–1.57 (m, 2H), 1.53–1.48 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 159.4 (C), 139.2 (C), 138.5 (C), 134.0 (CH), 133.8 (CH), 132.4 (CH), 130.7 (CH), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 127.1 (CH), 123.9 (C), 121.8 (CH), 113.9 (CH), 113.5 (CH), 95.4 (C), 79.4 (C), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 290 (M<sup>+</sup>, 73), 247 (84), 215 (100).



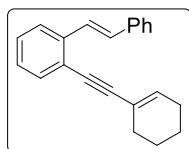
**(E)-1-(3-Cloroestiril)-2-(hex-1-in-1-il)benzeno (E-1q).** Aceite amarillo. Rto. 79%.  $R_f = 0.71$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido como mezcla de isómeros *E/Z* ~1/1. Aislado como *E/Z* >20/1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.67–7.62 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.43–7.36 (m, 2H), 7.30–7.17 (m, 4H), 7.06 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 2.52 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.70–1.61 (m, 2H), 1.59–1.51 (m, 2H), 0.98 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 139.5 (C), 138.1 (C), 134.7 (C), 132.8 (CH), 129.9 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (2 x CH), 126.5 (CH), 125.0 (CH), 124.7 (CH), 123.5 (C), 96.0 (C), 79.1 (C), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 19.5 (CH<sub>2</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 294 (M<sup>+</sup>, 26), 215 (100), 189 (13).



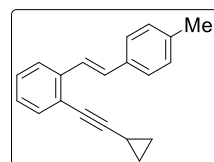
**1-(3-Cloroestiril)-2-(hex-1-in-1-il)benzeno (1q).** Aceite amarillo. Rto. 79%.  $R_f = 0.71$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros *E/Z* ~ 1,5/1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.71 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H, may), 7.66 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, may), 7.57 (s, 1H, may), 7.48 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H, may), 7.41 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, min), 7.34–7.16 (m, 7H, may + min), 7.13–7.06 (m, 4H, may + min), 6.93 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H, min), 6.62 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H, min), 2.56 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H, may), 2.48 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, min), 1.75–1.49 (m, 8H, may + min), 1.02 (dt,  $J = 14.5, 7.2$  Hz, 6H, may + min). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 139.6 (C), 139.1 (C), 138.7 (C), 138.1 (C), 134.8 (C), 134.1 (C), 132.8 (s), 132.5 (CH), 130.8 (CH), 130.0 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 127.2 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 125.1 (CH), 124.7 (CH), 123.9 (C), 123.5 (C), 96.1 (C), 95.7 (C), 79.3 (C), 79.1 (C), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 19.5 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>), un CH aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI) *m/z* (%) 294 (M<sup>+</sup>, 22), 215 (100), 189 (30).



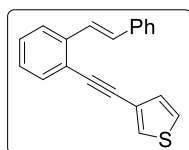
**1-(2-Cloroestiril)-2-(hex-1-en-1-il)benzeno (1r).** Aceite amarillo. Rto. 74%.  $R_f = 0.14$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z \sim 1/1$ . Aislado como  $E/Z = 1/3$ . Datado el isómero Z.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.80–7.67 (m, 1H), 7.49–7.02 (m, 8H), 6.87 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 2.53 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.71–1.57 (m, 4H), 1.04 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.4 (C), 135.8 (C), 133.8 (C), 132.4 (CH), 130.9 (CH), 130.8 (CH), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 126.3 (CH), 124.0 (C), 95.6 (C), 79.2 (C), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 294 ( $\text{M}^+$ , 88), 259 (57), 183 (100).



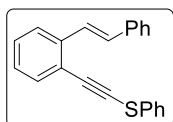
**(E)-1-(Ciclohex-1-en-1-iletinil)-2-estirilbenzeno (E-1t).** Aceite amarillo. Rto. 70%.  $R_f = 0.17$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.78–7.23 (m, 11H), 6.37–7.35 (m, 1H), 2.40–2.27 (m, 2H), 2.26–2.25 (m, 2H), 1.81–1.72 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.4 (C), 137.6 (C), 135.2 (CH), 132.6 (CH), 130.0 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (2 x CH), 124.7 (CH), 122.8 (C), 121.0 (C), 96.6 (C), 85.5 (C), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_2$ ). **EMAR** (ESI)  $m/z$  (%) 284 ( $\text{M}^+$ , 91), 215 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  285.1565, encontrada 285.1566.



**(E)-1-(Ciclopropiletinil)-2-(4-metilestiril)benzeno (E-1s).** Aceite amarillo. Rto. 65%.  $R_f = 0.20$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.65 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 7.46–7.39 (m, 3H), 7.21–7.10 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 1.58–1.54 (m, 1H), 0.95–0.86 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.0 (C), 137.7 (C), 134.9 (C), 132.8 (CH), 129.9 (CH), 129.5 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.0 (CH), 126.7 (2 x CH), 126.2 (CH), 124.6 (CH), 122.9 (C), 98.8 (C), 74.4 (C), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 9.0 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 0.6 (CH). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 258 ( $\text{M}^+$ , 21), 243 (73), 225 (59), 215 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}^+$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  259.1481, encontrada 259.1485.



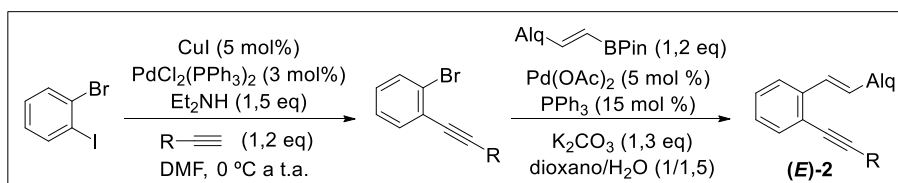
**(E)-3-((2-Estirilfenil)etinil)tiofeno (1u).** Aceite marrón. Rto. 88%.  $R_f = 0.27$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.82–7.77 (m, 2H), 7.66–7.61 (m, 4H), 7.48–7.26 (m, 8H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.8 (C), 137.5 (C), 132.7 (CH), 130.4 (CH), 129.9 (CH), 128.9 (2 x CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 126.8 (2 x CH), 125.6 (CH), 124.9 (CH), 122.5 (C), 122.2 (C), 89.6 (C), 87.6 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 285 ( $\text{M}^+$ , 86), 252 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  287.0889, encontrada 287.0887.



**(E)-2-(Estirilfenil)etnil fenil tioéter (1v).** Aceite amarillo. Rto. 83%.  $R_f = 0.22$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido como mezcla de isómeros *E/Z* >20/1.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.79–7.22 (m, 16H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.8 (C), 137.2 (C), 133.0 (C), 132.5 (CH), 130.7 (CH), 129.4 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.7 (CH), 128.0 (CH), 127.3 (CH), 126.9 (2 x CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (2 x CH), 124.8 (CH), 122.0 (C), 96.7 (C), 80.7 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 312 ( $\text{M}^+$ , 10), 234 (45), 203 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{S}$  [(M+H) $^+$ ] 313.0973, encontrada 313.0973.

### 1.1.2. Síntesis de *o*-(alquini)estirenos $\beta$ -monosustituídos **2**.

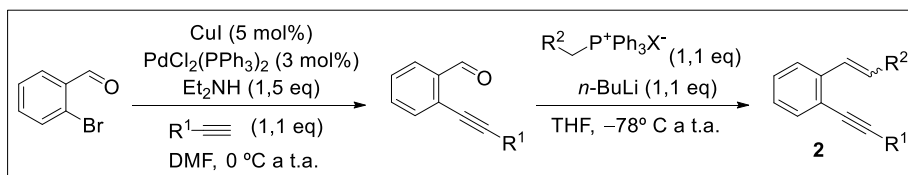
#### C. Método C



*Paso 1:* A una disolución del 1-bromo-2-yodobenceno (7 mmol, 1,98 g) en DMF (28 mL) se añade, a 0 °C, el correspondiente alquino (1,2 eq, 8,4 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,21 mmol, 148 mg),  $\text{CuI}$  (0,35 mmol, 66,5 mg) y  $\text{Et}_2\text{NH}$  (1,5 eq., 10,5 mmol, 1,15 mL),<sup>124</sup> y deja agitando a t.a. hasta que se haya consumido completamente el reactivo de partida (aprox. 16 h). Posteriormente, se añade agua y DCM a la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrae con DCM (2 × 20 mL). La combinación de las fases orgánicas se lava con agua y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Los disolventes son eliminados a baja presión y el residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/AcOEt como eluyente, para obtener los correspondientes 2-(bromo)alquini)estirenos que serán utilizados en el siguiente paso de reacción.<sup>122</sup>

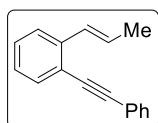
*Paso 2:* A una disolución del  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,14 mmol, 34 mg),  $\text{PPh}_3$  (0,44 mmol, 120 mg) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,3 eq., 3,9 mmol, 540 mg) en una mezcla de dioxano (10 mL) y agua (15 mL), bajo atmosfera de nitrógeno, se añade el 2-(bromo)alquini)estireno (3 mmol) y el correspondiente ácido borónico (1,2 eq., 3,6 mmol). La mezcla de reacción es agitada a 90 °C durante 24 h.<sup>125</sup> La extracción del crudo de reacción se lleva a cabo con una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 × 10 mL). La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y los disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/AcOEt como eluyente para obtener los correspondientes *o*-(alquini)estirenos **2** como isómero *E*.

D. Método D



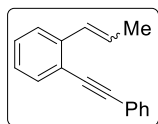
Se sigue la misma metodología que para la síntesis de los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -monosustituidos **1** como mezclas de isómeros *E/Z* descritos en el Método B.

Los datos físicos y espectrocópicos de los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -monosustituidos **2** resultantes se muestran a continuación.



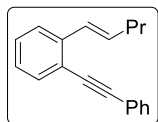
**(E)-1-(Feniletinil)-2-(prop-1-en-1-il)benceno (E-2a).** Aceite amarillo.

Rto. 88%.  $R_f = 0.21$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros *E/Z* >20/1.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.77–7.68 (m, 3H), 7.52–7.19 (m, 7H), 6.58–6.46 (m, 1H), 2.13 (d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.4 (C), 133.3 (CH), 132.6 (2 x CH), 131.6 (2 x CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 126.5 (CH), 124.7 (CH), 123.6 (C), 121.1 (C), 93.8 (C), 88.3 (C), 19.0 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 218 ( $\text{M}^+$ , 80), 202 (100). **EMAR** (EI) calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}$  218.1096, encontrada 218.1099.



**1-(Feniletinil)-2-(prop-1-en-1-il)benceno (2a).** Aceite amarillo. Rto.

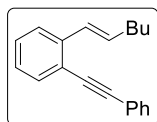
75%.  $R_f = 0.21$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros *E/Z* ~1/1. Aislado como *E/Z* = 1/2.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.65–7.31 (m, 13.5H), 7.05 (d,  $J = 15.8\text{ Hz}$ , 1H, min), 6.87 (d,  $J = 11.6\text{ Hz}$ , 1H, may), 6.43 (dq,  $J = 15.8, 6.7\text{ Hz}$ , 1H, min), 6.00 (dq,  $J = 11.6, 7.1\text{ Hz}$ , 1H, may), 2.02 (d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , 3H, min), 1.95 (d,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 4H, may).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.5 (C, min), 139.4 (C, may), 132.6 (CH, min), 132.4 (CH, may), 131.7 (2 x CH, may), 131.6 (2 x CH, min), 129.2 (CH, min), 129.1 (CH, may), 128.63 (CH, may), 128.60 (CH, min), 128.5 (2 x CH, min), 128.44 (2 x CH, may), 128.41 (CH, min), 128.3 (CH, may), 128.1, (CH, may), 127.94 (CH, min), 127.92 (CH, may), 126.59 (CH, may), 126.57 (CH, min), 124.7 (CH, min), 123.61 (C, min), 123.58 (C, may), 122.8 (C, may), 121.1 (C, min), 93.8 (C, may), 93.7 (C, min), 88.5 (C, may), 88.2 (C, min), 19.0 ( $\text{CH}_3$ , min), 14.9 ( $\text{CH}_3$ , may). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 218 ( $\text{M}^+$ , 80), 202 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 219.1096, encontrada 219.1099.



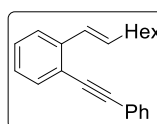
**(E)-1-(Pent-1-en-1-il)-2-(feniletinil)benceno (E-2b).** Aceite rojo. Rto.

70%.  $R_f = 0.25$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros *E/Z* >20/1.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.67–7.59 (m, 4H), 7.45–7.26 (m, 5H), 7.07 (d,  $J = 15.9\text{ Hz}$ , 1H), 6.49–6.39 (m, 1H), 2.36 (c,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 2H), 1.78–1.54 (m, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.5 (C), 133.1 (CH), 132.6 (CH), 131.6 (2 x CH), 128.54 (2 x CH), 128.51 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 126.6 (CH), 124.8 (CH), 123.6 (C), 121.3

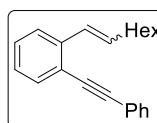
(C), 93.8(C), 88.3 (C), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 246 (M<sup>+</sup>, 26), 215 (78), 128 (100). **EMAR** (EI) calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub> 246.3462, encontrada 246.3466.



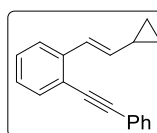
**(E)-1-(Hex-1-en-1-yl)-2-(feniletinil)benzene (E-2c)**. Aceite amarillo. Rto. 70%.  $R_f = 0.25$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros *E/Z* >20/1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.61–7.53 (m, 4H), 7.41–7.38 (m, 5H), 7.00 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.41 (dt,  $J = 15.8, 7.0$  Hz, 1H), 2.33 (c,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.56–1.43 (m, 4H), 0.98 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 139.6 (C), 133.4 (CH), 132.6 (CH), 131.6 (2 × CH), 128.53 (2 × CH), 128.50 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 126.6 (CH), 124.8 (CH), 123.7 (C), 121.3 (C), 93.8 (C), 88.3 (C), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 260 (M<sup>+</sup>, 6), 215 (100), 202 (88), 128 (88). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 261.1638, encontrada 261.1635.



**(E)-1-(Oct-1-en-1-yl)-2-(feniletinil)benzene (E-2d)**. Aceite amarillo. Rto. 55%.  $R_f = 0.22$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros *E/Z* >20/1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.59–6.96 (m, 9H), 6.99 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.37 (dt,  $J = 15.8, 6.9$  Hz, 1H), 2.30 (dt,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 2H), 1.55–1.30 (m, 8H), 0.93–0.89 (m, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 139.6 (C), 133.4 (CH), 132.6 (CH), 131.6 (2 × CH), 128.51 (CH), 128.53 (2 × CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 126.6 (CH), 124.8 (CH), 123.7 (C), 121.3 (C), 93.8 (C), 88.3 (C), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 288 (M<sup>+</sup>, 6), 215 (100), 128 (63). **EMAR** (EI) calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub> 288.1878, encontrada 288.1879.

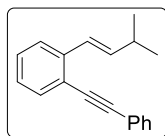


**1-(Oct-1-en-1-yl)-2-(feniletinil)benzene (2d)**. Aceite amarillo. Rto. 64%.  $R_f = 0.12$  (hexano). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros *E/Z* = 1/1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.62–7.59 (m, 8H), 7.42–7.38 (m, 10H), 7.06 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 6.42 (dt,  $J = 15.9, 6.9$  Hz, 1H), 5.88 (dt,  $J = 11.6, 7.3$  Hz, 1H), 2.37–2.32 (m, 5H), 1.59–1.36 (m, 15H) 0.99–0.94 (m, 6H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 139.7 (C), 139.5 (C), 134.3 (CH), 133.4 (CH), 132.6 (CH), 132.3 (CH), 131.63 (2 × CH), 131.59 (2 × CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 128.45 (2 × CH), 128.41 (2 × CH), 128.30 (CH), 128.28 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 124.8 (CH), 123.6 (C), 122.7 (C), 121.2 (C), 93.8 (C), 93.8 (C), 88.5 (C), 88.3 (C), 33.4 2 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 22.71 (CH<sub>2</sub>), 22.67 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), dos CH<sub>2</sub> y un CH<sub>3</sub> no aparecen debido al solapamiento. **EMBR** (EI) *m/z* (%) 288 (M<sup>+</sup>, <1), 215 (100). **EMAR** (EI) calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub> 288.1878, encontrada 288.1879.

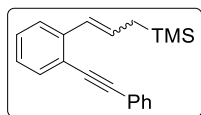


**(E)-1-(2-Ciclopropilvinil)-2-(feniletinil)benzene (E-2e)**. Aceite rojo. Rto. 70%.  $R_f = 0.31$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros *E/Z* > 20/1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.69–7.17 (m, 10H), 5.96 (dd,  $J = 15.8, 9.0$  Hz, 1H), 1.78–1.72 (m, 1H), 0.98–0.94 (m, 2H), 0.67–0.65 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 139.2 (C), 137.1 (CH), 132.6 (CH), 131.6 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 126.3

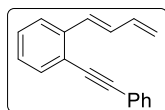
(CH), 125.4 (CH), 124.4 (CH), 123.6 (C), 120.8 (C), 93.8 (C), 88.4 (C), 15.1 (CH), 7.7 (2 x CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 244 (M<sup>+</sup>, 76), 228 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 245.1252, encontrada 245.1252.



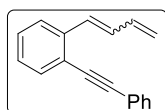
**1-(3-Metilbut-1-en-1-il)-2-(feniletinil)benceno (2f)**. Aceite amarillo. Rto. 81%. *R<sub>f</sub>* = 0.22 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros *E/Z* = 1,2/1. Datado como *E/Z* = 1,2/1. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.57–7.52 (m, 6H), 7.36–7.26 (m, 12H), 6.96 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 16.0, 6.7 Hz, 1H), 5.60 (dd, *J* = 11.6, 8.5 Hz, 1H), 2.89–2.73 (m, 1H), 2.61–2.48 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 141.3 (C), 140.0 (CH), 139.6 (C), 132.6 (CH), 132.3 (CH), 131.7 (2 x CH), 131.6 (2 x CH), 128.8 (CH), 128.54 (CH), 128.52 (2 x CH), 128.46 (2 x CH), 128.34 (CH), 128.33 (CH), 128.0 (CH), 126.61 (CH), 126.59 (CH), 125.3 (CH), 125.1 (CH), 124.8 (CH), 123.7 (C), 122.8 (C), 121.4 (C), 93.9 (C), 93.8 (C), 88.5 (C), 88.3 (C), 31.9 (CH), 27.5 (CH), 23.3 (2 x CH<sub>3</sub>), 22.5 (2 x CH<sub>3</sub>), un C y un CH aromáticos no aparecen debido al solapamiento **EMBR** (EI) *m/z* (%) 246 (M<sup>+</sup>, 100), 203 (70), 177 (65). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub> [(M+H)<sup>+</sup>(-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)] 203.0861, encontrada 203.0528.



**Trimetil(3-(2-(feniletinil)fenil)allil)silano (2g)**. Aceite amarillo. Rto. 80%. *R<sub>f</sub>* = 0.24 (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido como mezcla de isómeros *E/Z* ~ 1/1 y aislado como *E/Z* = 3/1. Datado el isómero *E*. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.74–7.66 (m, 4H), 7.49–7.46 (m, 5H), 7.03 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.52 (dt, *J* = 16.4, 8.4 Hz, 1H), 1.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 0.25 (s, 9H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 140.1 (C), 132.5 (CH), 131.6 (2 x CH), 130.1 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (2 x CH), 128.2 (CH), 126.7 (CH), 126.0 (CH), 124.5 (CH), 123.7 (C), 120.7 (C), 93.7 (C), 88.5 (C), 24.5 (CH), -1.7 (3 x CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 290 (M<sup>+</sup>, 42), 217 (44), 203 (100).

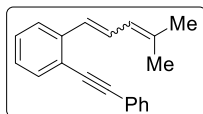


**(E)-1-(buta-1,3-dien-1-il)-2-(feniletinil)benceno (E-2h)**. Aceite rojo. Rto. 79%. *R<sub>f</sub>* = 0.24 (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido como mezcla de isómeros *E/Z* = 1/1. Aislado como *E/Z* = 12/1. Datado la olefina *E*. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.71 – 7.62 (m, 4H), 7.49– 7.30 (m, 6H), 7.01 (dd, *J* = 15.7, 10.5 Hz, 1H), 6.71 (dt, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 138.5 (C), 137.5 (CH), 132.8 (CH), 131.6 (2 x CH), 131.3 (CH), 130.9 (CH), 128.53 (CH), 128.49 (2 x CH), 128.46 (CH), 127.3 (CH), 124.8 (CH), 123.4 (C), 122.1 (C), 118.5 (CH<sub>2</sub>), 94.4 (C), 88.0 (C). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 230 (100), 215 (40). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 325.1514, encontrada 325.1511.

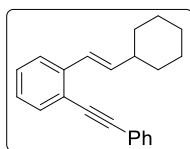


**1-(Buta-1,3-dien-1-il)-2-(feniletinil)benceno (2h)**. Aceite rojo. Rto. 79%. *R<sub>f</sub>* = 0.24 (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido como mezcla de isómeros *E/Z* = 1/1. Aislado como *E/Z* = 1/1,3. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.74–7.66 (m, 8H, may + min), 7.57– 7.30 (m, 13H, may + min), 7.09–6.96 (m, 3H, may + min), 6.74 (dt, *J* = 16.8, 10.2 Hz, 1H, min), 6.53 (d, *J* = 11.4

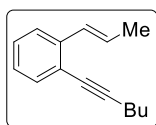
Hz, 1H, may), 5.58–5.52 (m, 2H, may + min), 5.40–5.36 (m, 2H may + min).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.2 (C), 138.5 (C), 137.5 (CH), 133.3 (CH), 132.8 (CH), 132.4 (CH), 131.7 (2 x CH), 131.62 (2 x CH), 131.58 (2 x CH), 131.3 (CH), 130.9 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 128.53 (CH), 128.49 (2 x CH), 128.44 (2 x CH), 128.41 (2 x CH), 128.0 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 124.8 (C), 123.4 (C), 122.8 (C), 122.1 (C), 120.1 ( $\text{CH}_2$ ), 118.5 ( $\text{CH}_2$ ), 94.4 (C), 94.3 (C), 88.2 (C), 88.0 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 230 (100), 215 (40). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}$  [(M+H) $^+$ ] 325.1514, encontrada 325.1511.



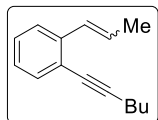
**1-(4-Metilpenta-1,3-dien-1-il)-2-(feniletinil)benceno (2i).** Aceite rojo. Rto. 82%.  $R_f = 0.20$  (hex/AcOEt 50/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros  $E/Z = 1/1$ .  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.75–7.69 (m, 8H), 7.48–7.24 (m, 14H), 6.90 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 6.78–6.71 (m, 1H), 6.54–6.47 (m, 1H), 6.32–6.24 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.8 (C), 139.5 (C), 138.8 (C), 137.5 (CH), 132.8 (CH), 132.3 (CH), 131.6 (4 x CH), 129.5 (CH), 128.44 (2 x CH), 128.41 (2 x CH), 128.36 (CH), 128.30 (CH), 128.26 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.44 (CH), 127.38 (CH), 126.60 (CH), 126.57 (CH), 126.0 (CH), 125.7 (CH), 124.6 (CH), 123.5 (C), 122.6 (C), 121.6 (C), 121.4 (C), 94.2 (C), 94.1 (C), 88.4 (C), 88.3 (C), 26.5 ( $\text{CH}_3$ ), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ), 18.7 ( $\text{CH}_3$ ), 18.4 ( $\text{CH}_3$ ), un C y un CH no aparecen debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 258 (100), 216 (40). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}$  [(M+H) $^+$ ] 259.1481, encontrada 259.1472.



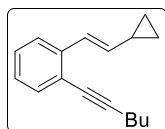
**(E)-1-(2-Ciclohexilvinil)-2-(feniletinil)benceno (E-2j).** Aceite amarillo. Rto. 84%.  $R_f = 0.20$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.58–6.49 (m, 4H), 7.40–7.15 (m, 5H), 6.94 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J = 16.0, 6.9$  Hz, 1H), 2.22–2.20 (m, 1H), 1.88–1.71 (m, 5H), 1.38–1.20 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.5 (C), 134.7 (CH), 132.3 (2 x CH), 129.8 (C), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (2 x CH), 127.5 (CH), 127.4 (C), 126.0 (CH), 125.8 (CH), 124.2 (CH), 99.3 (C), 93.3 (C), 33.7 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 32.4 (CH), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 (2 x  $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 286 ( $\text{M}^+ - 16$ ), 204 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}$  [(M+H) $^+$ ] 259.1481, encontrada 259.1472.



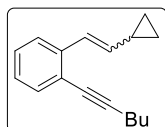
**(E)-1-(Hex-1-in-1-il)-2-(prop-1-en-1-il)benceno (E-2k).** Aceite rojo. Rto. 84%.  $R_f = 0.27$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.55–7.44 (m, 2H), 7.30–7.16 (m, 2H), 6.99 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.36 (dq,  $J = 15.6, 6.5$  Hz, 1H), 2.56 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.00 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.71–1.62 (m, 4H), 1.06 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.3 (C), 132.5 (CH), 129.5 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 126.4 (CH), 124.5 (CH), 122.1 (C), 94.9 (C), 79.3 (C), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 18.9 ( $\text{CH}_3$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 198 ( $\text{M}^+ - 4$ ), 141 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}$  [(M+H) $^+$ ] 199.1481, encontrada 199.1479.



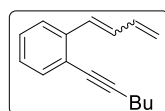
**1-(Hex-1-in-1-il)-2-(prop-1-en-1-il)benceno (2k).** Aceite rojo. Rto. 77%.  $R_f = 0.27$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z \sim 1/1$ . Aislado como  $E/Z = 1/2$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.55–7.39 (m, 4H), 7.27–7.17 (m, 4H), 6.98 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 6.36 (dq,  $J = 15.8, 6.7$  Hz, 1H), 5.94 (dq,  $J = 11.6, 7.1$  Hz, 1H), 2.54 (dt,  $J = 9.2, 6.9$  Hz, 4H), 2.00 (dd,  $J = 6.7, 1.8$  Hz, 3H), 1.93 (dd,  $J = 7.1, 1.9$  Hz, 3H), 1.70–1.53 (m, 8H), 1.04 (td,  $J = 7.2, 6.1$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.2 (C), 139.1 (C), 132.5 (CH), 132.4 (CH), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 126.4 (CH), 126.4 (CH), 124.5 (CH), 123.7 (C), 122.1 (C), 95.0 (C), 94.9 (C), 79.5 (C), 79.3 (C), 31.03 ( $\text{CH}_2$ ), 30.99 ( $\text{CH}_2$ ), 22.12 ( $\text{CH}_2$ ), 22.11 ( $\text{CH}_2$ ), 19.41 ( $\text{CH}_2$ ), 19.39 ( $\text{CH}_2$ ), 18.9 ( $\text{CH}_2$ ), 14.8 ( $\text{CH}_2$ ), 13.76 ( $\text{CH}_3$ ), 13.75 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 198 ( $\text{M}^+$ , 10), 169 (35), 155 (38), 141 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ] 199.1481, encontrada 199.1479.



**(E)-1-(2-Ciclopropilvinil)-2-(hex-1-in-1-il)benceno (E-2l).** Aceite amarillo. Rto. 77%.  $R_f = 0.35$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.48–6.99 (m, 6H), 5.84 (dd,  $J = 15.8, 9.0$  Hz, 1H), 2.53 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.68–1.58 (m, 5H), 1.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.90–0.88 (m, 2H), 0.59–0.57 (m, 2H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.1 (C), 136.5 (CH), 132.6 (CH), 127.7 (CH), 126.2 (CH), 125.8 (CH), 124.2 (CH), 121.8 (C), 95.0 (C), 79.3 (C), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 19.5 ( $\text{CH}_2$ ), 15.0 (CH), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ), 7.6 (2 x  $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 224 ( $\text{M}^+$ , 12), 167 (100). **EMAR** (EI) calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ] 225.1638, encontrada 225.1640.



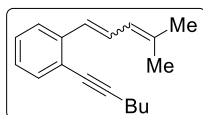
**1-(2-Ciclopropilvinil)-2-(hex-1-in-1-il)benceno (2l).** Aceite transparente. Rto. 81%.  $R_f = 0.28$  (hexano). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z = 1,6/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.61 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.44–7.35 (m, 4H), 7.25–7.07 (m, 5H), 6.98 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 5.81 (dd,  $J = 15.8, 8.9$  Hz, 1H), 5.14 (dd,  $J = 11.5, 10.0$  Hz, 1H), 2.52–2.44 (m, 4H), 1.65–1.53 (m, 10H), 1.01–0.94 (m, 6H), 0.87–0.82 (m, 4H), 0.56–0.49 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.6 (C), 139.0 (C), 137.3 (CH), 136.3 (CH), 132.6 (CH), 132.4 (CH), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 125.8 (CH), 124.2 (CH), 123.6 (C), 121.8 (C), 95.1 (C), 94.9 (C), 79.5 (C), 79.4 (C), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.11 ( $\text{CH}_2$ ), 22.08 ( $\text{CH}_2$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 14.9 ( $\text{CH}_2$ ), 13.7 (CH), 11.3 (CH), 8.2 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 7.6 (2 x  $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 224 ( $\text{M}^+$ , 12), 167 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ] 225.1638, encontrada 225.1640.



**1-(Buta-1,3-dien-1-il)-2-(hex-1-in-1-il)benceno (2m).** Aceite rojo. Rto. 72%.  $R_f = 0.14$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros  $E/Z \sim 1/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.65 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.55–7.46 (m, 3H), 7.33–7.19 (m, 5H), 6.99–6.83 (m, 3H), 6.67 (dt,  $J = 16.9, 10.1$  Hz, 1H), 6.44 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 5.51–5.43 (m,

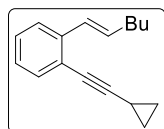


2H), 5.34–5.29 (m, 2H), 2.60–2.55 (m, 4H), 1.72–1.60 (m, 8H), 1.10–1.03 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.9 (C), 138.3 (C), 137.6 (CH), 133.4 (CH), 133.7 (CH), 132.3 (CH), 131.2 (CH), 131.1 (CH), 130.8 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 124.5 (CH), 123.7 (C), 123.1 (C), 119.6 ( $\text{CH}_2$ ), 118.0 ( $\text{CH}_2$ ), 95.6 (C), 95.5 (C), 79.3 (C), 79.1 (C), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.13 ( $\text{CH}_2$ ), 22.10 ( $\text{CH}_2$ ), 19.42 ( $\text{CH}_2$ ), 19.38 ( $\text{CH}_2$ ), 13.7 (3 x  $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 210 ( $\text{M}^+$ , 100), 183 (60).



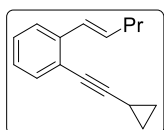
**1-(Hex-1-en-1-yl)-2-(4-metilpenta-1,3-dien-1-yl)benceno (2n).**

Aceite rojo. Rto. 84%.  $R_f = 0.22$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z \sim 1/1$ . Aislado como  $E/Z = 1/2$ .  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.50–7.05 (m, 9H), 6.73–6.53 (m, 2H), 6.37 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 6.15 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 2.56–2.50 (m, 4H), 1.95–1.89 (m, 12), 1.71–1.56 (m, 8H), 1.06–1.03 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.6 (C), 139.3 (C), 138.4 (C), 137.1 (C), 132.7 (CH), 132.3 (CH), 129.4 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 126.91 (CH), 126.86 (CH), 126.5 (2 x CH), 126.2 (CH), 126.0 (CH), 124.3 (CH), 123.6 (C), 122.5 (C), 121.7 (CH), 95.34 (C), 95.28 (C), 79.4 (C), 79.3 (C), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}_3$ ), 22.15 ( $\text{CH}_2$ ), 22.11 ( $\text{CH}_2$ ), 19.44 ( $\text{CH}_2$ ), 19.41 ( $\text{CH}_2$ ), 18.7 ( $\text{CH}_2$ ), 18.4 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 13.8 (2 x  $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 238 ( $\text{M}^+$ , 100), 196 (67). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}$  [( $\text{M}$ ) $^+$ (-H)] 237.1643, encontrada 237.1637.



**(E)-1-(Ciclopropiletinil)-2-(hex-1-en-1-yl)benceno (E-2o).**

Aceite transparente. Rto. 81%.  $R_f = 0.20$  (hexano). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.47 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.22–7.16 (m, 1H), 7.12–7.07 (m, 1H), 6.83 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.28 (dt,  $J = 15.9, 6.9$  Hz, 1H), 2.27 (c,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.54–1.39 (m, 5H), 0.98–0.82 (m, 7H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.4 (C), 132.7 (CH), 132.6 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 126.4 (CH), 124.6 (CH), 122.0 (C), 98.0 (C), 74.5 (C), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 8.9 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 0.5 (CH). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 224 ( $\text{M}^+$ , 4), 181 (64), 165 (68) (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 225.1638, encontrada 225.1634.

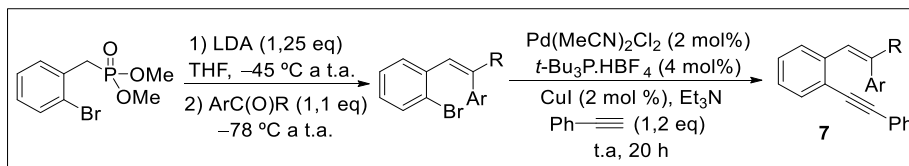


**(E)-1-(Ciclopropiletinil)-2-(pent-1-en-1-yl)benceno (E-2p).**

Aceite transparente. Rto. 60%.  $R_f = 0.38$  (hexano). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.47 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.22–7.17 (m, 1H), 7.13–7.07 (m, 1H), 6.84 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.28 (dt,  $J = 15.9, 6.9$  Hz, 1H), 2.25 (c,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.57–1.50 (m, 3H), 0.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.91–0.82 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.5 (C), 132.6 (CH), 132.5 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 126.5 (CH), 124.7 (CH), 122.0 (C), 98.1 (C), 74.5 (C), 35.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 8.9 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 0.5 (CH). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 210 ( $\text{M}^+$ , 6), 181 (54), 165 (78), 153 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 211.1481, encontrada 211.1480.

1.1.3. Síntesis de *o*-(alquínil)estirenos  $\beta,\beta$ -disustituidos 7.

E. Método E



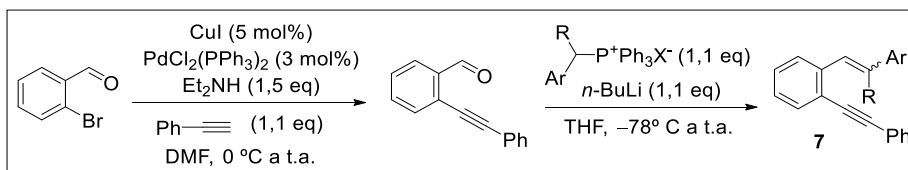
*Paso 1:* A una disolución de LDA (1,25 eq., 12,5 mmol) en THF anhidro (25 mL) se adiciona el dimetil 2-bromobencilfosfonato<sup>130</sup> (1 eq., 10 mmol, 2,79 g) disuelto en THF (5 mL) gota a gota durante 15 min, en un baño a  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agita durante 1 h, y se sube la temperatura a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  para ser agitada de nuevo durante 1 h a esa temperatura. A continuación, la mezcla de reacción es enfriada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añade una disolución de la correspondiente cetona (1,1 eq., 11,0 mmol) disuelta en THF (10 mL) gota a gota durante 20 min. Posteriormente, se deja subir la temperatura hasta t.a. y se deja agitando hasta que el fosfonato se haya consumido totalmente, lo cual es determinado por GC-MS (aprox. 12 h). La extracción del crudo de reacción se lleva a cabo con una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 20\text{ mL}$ ). La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y los disolventes son eliminados a baja presión. Los derivados de 2-bromoestilbeno obtenidos están lo suficientemente puro como para ser utilizado en el siguiente paso de reacción sin necesidad de purificación por cromatografía de columna.

*Paso 2:* A una disolución de los correspondientes 2-bromoestilbenos (5 mmol) en  $\text{Et}_3\text{N}$  desgasificada (6 mL), se añade el  $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$  (0,1 mmol, 26 mg) y el fenilacetileno (1,2 eq., 6 mmol, 0,66 mL). La mezcla se agita durante 5 min y se adiciona el  $\text{CuI}$  (0,1 mmol, 19 mg) seguido del  $(t\text{-Bu})_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$  (0,2 mmol, 58 mg) y se deja agitando durante 20 h a t.a.<sup>131</sup> Posteriormente, la mezcla de reacción es diluida con  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) y filtrada a través de una pipeta con celita. El residuo sólido es lavado con más  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10\text{ mL}$ ) y el filtrado es extraído con una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y los disolventes son eliminados a baja presión, obteniéndose los correspondientes *o*-(alquínil)estirenos 7 que son purificados por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/ $\text{AcOEt}$  como eluyente.

<sup>130</sup> T. Schroeder, V. Ugrinova, B. C. Noll, S. N. Brown, *Dalton Trans.* **2006**, 8, 1030–1040.

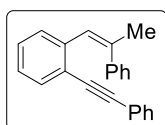
<sup>131</sup> K.-S. Masters, M. Wallesch, S. Bräse, *J. Org. Chem.* **2011**, 72, 9060–9067.

## F. Método F

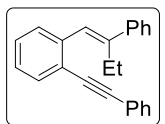


Se sigue la misma metodología que para la síntesis de los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -monosustituidos **1** como mezclas de isómeros *E/Z* descritos en el Método B.

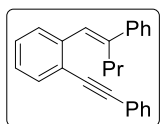
Los datos físicos y espectrocópicos de los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta,\beta$ -disustituidos **7** resultantes se muestran a continuación.



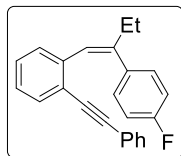
**(Z)-1-(Feniletinil)-2-(2-fenilprop-1-en-1-il)benzeno (Z-7a).** Aceite amarillo. Rto. 84%.  $R_f = 0.14$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros *E/Z*  $\sim 1/1$ . Aislado como *E/Z*  $< 1/20$ .  **$^1\text{H RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.75–7.72 (m, 2H), 7.64 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.51–7.49 (m, 3H), 7.39–7.36 (m, 5H), 7.20 (td,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.06–7.03 (m, 2H), 6.97–6.95 (m, 1H), 2.45 (s, 3H).  **$^{13}\text{C RMN}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 141.8 (C), 140.0 (C), 139.9 (C), 132.1 (CH), 131.7 (2 x CH), 129.5 (CH), 128.50 (2 x CH), 128.47 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 126.2 (CH), 125.4 (CH), 123.7 (C), 122.8 (C), 94.0 (C), 88.8 (C), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 294 ( $\text{M}^+$ , 100), 279 (98), 215 (74). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ] 295.1481, encontrada 295.1482.



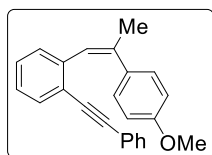
**(E)-1-(2-Fenilbut-1-en-1-il)-2-(feniletinil)benzeno (E-7b).** Aceite blanquecido. Rto. 34%.  $R_f = 0.15$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros *E/Z*  $\sim 1/1$ . Aislado como *E/Z*  $> 20/1$ .  **$^1\text{H RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.76–7.68 (m, 14H), 7.60 (s, 1H), 2.87 (c,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.18 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).  **$^{13}\text{C RMN}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 145.2 (C), 142.4 (C), 140.5 (C), 132.2 (CH), 131.6 (2 x CH), 128.7 (CH), 128.43 (2 x CH), 128.38 (2 x CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 123.5 (C), 123.2 (C), 94.1 (C), 88.7 (C), 23.4 ( $\text{CH}_2$ ), 13.5 ( $\text{CH}_3$ ), un CH aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 308 ( $\text{M}^+$ , 3), 280 (100), 215 (80). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ] 309.1565, encontrada 309.1566.



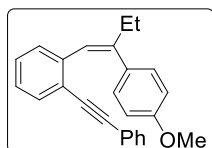
**(E)-1-(Feniletinil)-2-(2-fenilpent-1-en-1-il)benzeno (E-7c).** Aceite blanquecido. Rto. 32%.  $R_f = 0.15$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros *E/Z*  $\sim 1/1$  y aislado como *E/Z* = 8/1. Dado el isómero *E*.  **$^1\text{H RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.71–7.36 (m, 14H), 7.18 (s, 1H), 2.80 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.63–1.45 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  **$^{13}\text{C RMN}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 143.8 (C), 142.8 (C), 140.6 (C), 132.2 (CH), 131.7 (CH), 131.6 (2 x CH), 128.8 (CH), 128.4 (3 x CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.30 (CH), 127.26 (CH), 126.8 (2 x CH), 126.6 (CH), 123.5 (C), 123.3 (C), 94.2 (C), 88.7 (C), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_2$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 322 ( $\text{M}^+$ , 3), 280 (86), 204 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ] 323.1794, encontrada 323.1790.



**(Z)-1-(2-(4-Fluorofenil)but-1-en-1-il)-2-(feniletinil)benzeno (Z-7d).** Aceite amarillo. Rto. 41%.  $R_f = 0.15$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z \sim 1/1$  y aislado como  $E/Z = 1/15$ . Datado el isómero Z.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.75–7.71 (m, 1H), 7.65–7.58 (m, 3H), 7.52–7.41 (m, 5H), 7.28–7.11 (m, 5H), 2.82 (c,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.16 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 162.3 (d,  $J = 246.0$  Hz, C), 144.2 (C), 140.3 (C), 138.4 (d,  $J = 3.2$  Hz, C), 132.3 (C), 131.7 (C), 131.5 (2 x CH), 128.6 (CH), 128.40 (2 x CH), 128.38 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 x CH), 128.1 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 123.4 (CH), 123.2 (CH), 115.3 (d,  $J = 21.2$  Hz, 2 x CH), 94.2 (C), 88.6 (C), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 13.5 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 326 ( $\text{M}^+$ , 5), 298 (100), 222 (84). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  327.1544, encontrada 327.1546.



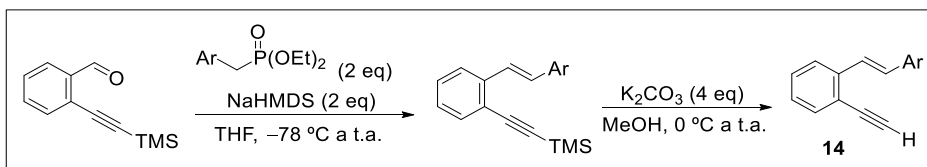
**(Z)-1-(2-(4-Metoxifenil)prop-1-en-1-il)-2-(feniletinil)benzeno (Z-7e).** Aceite amarillo. Rto. 86%.  $R_f = 0.11$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z \sim 1/1$ . Aislado como  $E/Z < 1/20$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.61–7.57 (m, 2H), 7.51–7.48 (m, 1H), 7.39–7.37 (m, 3H), 7.15–7.08 (m, 3H), 6.97 (td,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H), 6.88–6.86 (m, 2H), 6.81–6.78 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.29 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 158.7 (C), 140.3 (C), 139.3 (C), 134.0 (C), 132.1 (CH), 131.7 (2 x CH), 129.7 (2 x CH), 129.5 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 126.0 (CH), 124.8 (CH), 123.8 (C), 122.8 (C), 113.8 (2 x CH), 93.9 (C), 88.8 (C), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 324 (54), 309 (60), 217 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  325.1514, encontrada 325.1511.



**(Z)-1-(2-(4-Metoxifenil)but-1-en-1-il)-2-(feniletinil)benzeno (Z-7f).** Aceite amarillo. Rto. 72%. P.f. = 62–64 °C. Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z \sim 1/1$  y aislado como  $E/Z = 1/18$ . Datado el isómero Z.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.65–7.62 (m, 2H), 7.55–7.52 (m, 1H), 7.45–7.39 (m, 3H), 7.16–7.08 (m, 3H), 7.02–6.99 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.88–6.83 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.63 (qd,  $J = 7.4, 1.4$  Hz, 2H), 1.21 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 158.6 (C), 145.6 (C), 140.3 (C), 133.5 (C), 132.0 (CH), 131.6 (2 x CH), 129.9 (2 x CH), 129.4 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 125.9 (CH), 123.8 (C), 123.5 (CH), 122.8 (C), 113.8 (2 x CH), 94.0 (C), 88.8 (C), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2$ ), 13.3 ( $\text{CH}_3$ ). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  339.1617, encontrada 339.1613.

1.1.4 Síntesis de *o*-(etiniz)estirenos **14**.

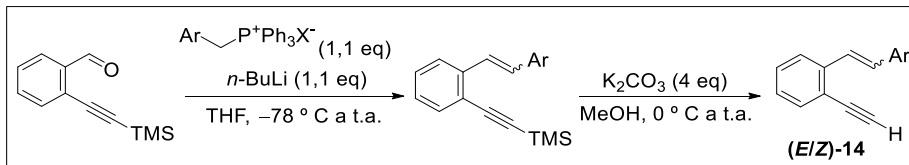
## G. Método G



*Paso 1:* Se sigue la misma metodología que para la síntesis de los *o*-(alquiniz)estirenos **1** descritos en el Método A.

*Paso 2:* A una disolución del *o*-(trimetilsilil)alquiniz estireno (5 mmol) en MeOH (15 mL) a 0 °C se adiciona K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 eq., 20 mmol, 2,76 g). La mezcla resultante es agitada a t.a. durante 1 h. El crudo de reacción se extrae con una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y DCM (2 × 10 mL), la fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y los disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/AcOEt como eluyente para obtener los correspondientes *o*-(etiniz)estirenos **14** como isómeros *E*.

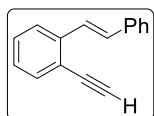
## H. Método H



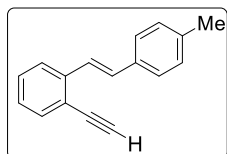
*Paso 1:* Se sigue el mismo procedimiento que para la síntesis de los *o*-(alquiniz)estirenos **1** como mezclas de isómeros *E/Z* descritos en el Método B.

*Paso 2:* A una disolución del *o*-(trimetilsilil)alquiniz estireno (5 mmol) en MeOH (15 mL) a 0 °C se adiciona K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 eq., 20 mmol, 2,76 g). La mezcla resultante es agitada a t.a. durante 1 h. El crudo de reacción se extrae con una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 10 mL), la fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y los disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es cuidadosamente purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/AcOEt como eluyente para obtener los correspondientes *o*-(etiniz)estirenos **14** como mezcla de isómeros *E/Z*.

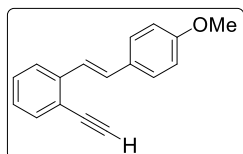
Los datos físicos y espectrocópicos de los *o*-(etiniz)estirenos  $\beta$ -monosustituídos **14** resultantes se muestran a continuación.



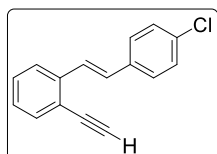
**(E)-1-Estiril-2-etinilbenceno (E-14a).** Aceite amarillo. Rto. 82%.  $R_f = 0.30$  (hexano/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.79–7.73 (m, 2H), 6.64–7.59 (m, 3H), 6.46–7.20 (m, 6H), 3.46 (s, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.4 (C), 137.3 (C), 133.4 (CH), 130.7 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (2 x CH), 126.5 (CH), 124.6 (CH), 121.1 (C), 82.3 (C), 82.2 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 204 ( $\text{M}^+$ , 100), 202 (98), 101 (21). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  205.1012, encontrada 205.1014.



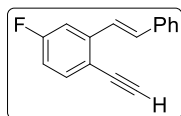
**(E)-1-Etinil-2-(4-metilestiril)benceno (E-14b).** Aceite amarillo. Rto. 88%.  $R_f = 0.35$  (hexano/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.68–7.61 (m, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.44–7.39 (m, 1H), 7.30–7.19 (m, 4H), 2.40 ( $\text{CH}_3$ ), un H no aparece.  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 140.6 (C), 138.1 (C), 134.5 (C), 133.9 (CH), 1301.2 (CH), 129.6 (2 x CH), 129.5 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (2 x CH), 125.3 (CH), 124.8 (CH), 120.7 (C), 81.4 (C), 78.8 (C), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 218 ( $\text{M}^+$ , 96), 202 (100).



**(E)-1-Etinil-2-(4-metoxiestiril)benceno (E-14c).** Aceite amarillo. Rto. 83%.  $R_f = 0.30$  (hexano/AcOEt, 50/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.71 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.61–7.52 (m, 4H), 7.39–7.34 (m, 1H), 7.25–7.22 (m, 1H), 7.16 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.44 (s, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 159.6 (C), 139.7 (C), 133.3 (CH), 130.2 (CH), 130.1 (C), 129.0 (CH), 128.2 (2 x CH), 126.8 (CH), 124.4 (CH), 124.3 (CH), 120.8 (C), 114.2 (2 x CH), 82.3 (C), 82.2 (C), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 234 ( $\text{M}^+$ , 100), 219 (94), 189 (98).

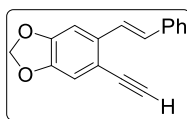


**(E)-1-(4-Cloroestiril)-2-etinilbenceno (E-14d).** Aceite amarillo. Rto. 85%.  $R_f = 0.34$  (hexano/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.69–7.62 (m, 2H), 7.57–7.46 (m, 2H), 7.39–7.33 (m, 3H), 7.26–7.00 (m, 3H), 3.43 (s, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.1 (C), 135.8 (C), 133.6 (C), 133.4 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (2 x CH), 128.9 (CH), 128.0 (2 x CH), 127.5 (CH), 124.7 (CH), 121.3 (C), 82.5 (C), 82.1 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 238 ( $\text{M}^+$ , 82), 202 (100).



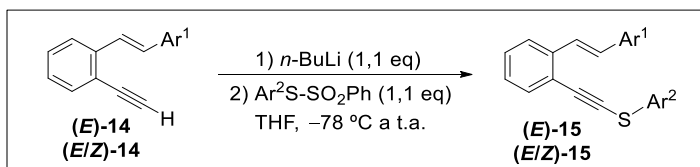
**(E)-1-Estiril-2-etinil-5-fluorobenceno (E-14e).** Aceite amarillo. Rto. 80%.  $R_f = 0.35$  (hexano/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.70–7.54 (m, 4H), 7.43–7.28 (m, 4H), 7.17 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 6.99–6.93 (m, 1H), 3.42 (s, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 162.9 (d,  $J = 249.1$  Hz, C), 141.9 (d,  $J = 8.3$  Hz, C), 136.8 (C), 135.1 (d,  $J = 8.8$  Hz, CH), 131.8 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.4 (CH), 127.0 (2 x CH), 125.4 (d,  $J = 2.6$  Hz, CH), 117.2 (d,  $J = 2.6$

Hz, C), 114.7 (d,  $J = 22.7$  Hz, CH), 111.2 (d,  $J = 22.7$  Hz, CH), 82.0 (C), 81.3 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 222 ( $M^+$ , 100), 202 (8). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{16}H_{12}F^+$  [( $M+H$ ) $^+$ ] 223.0918, encontrada 223.0932.



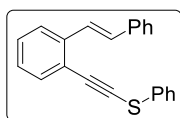
**(E)-1-Estiril-2-etinil-4,5-metilendioxi-benceno (E-14f).** Sólido blanquecino. Rto. 84%. P.f. = 100–112 °C. Obtenido y aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.64 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 7.61–7.53 (m, 2H), 7.40–7.28 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.35 (s, 1H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 149.0 (C), 147.0 (C), 137.4 (C), 135.1 (C), 129.1 (CH), 128.8 (2 x CH), 127.8 (CH), 126.8 (2 x CH), 126.3 (CH), 114.8 (C), 112.2 ( $CH_2$ ), 104.2 (CH), 101.7 (CH), 82.2 (C), 81.2 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 248 ( $M^+$ , 20), 218 (100), 202 (85). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{17}H_{13}O_2$  [( $M+H$ ) $^+$ ] 249.0910, encontrada 249.0914.

### 1.1.5 Síntesis de los *o*-(alquinil)estirenos **15**.



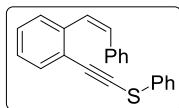
A una disolución de los *o*-(etinil)estirenos **14** en THF (10 mL) se enfría a  $-78$  °C y se añade  $n$ -BuLi (1,1 eq., 5,5 mmol, 1,6 M en hexano, 3,4 mL) y la mezcla resultante es agitada durante 30 min a t.a. La reacción se vuelve a enfriar a 0 °C para añadir el correspondiente tiosulfonato (1,1 eq., 5,5 mmol).<sup>127</sup> La reacción es agitada a t.a. hasta que el *o*-(etinil)estireno se haya consumido totalmente, lo cual es determinado por GC-MS (aprox. 16 h). La extracción del crudo de reacción se lleva a cabo con una disolución acuosa de  $NH_4Cl$  y DCM ( $2 \times 10$  mL). La fase orgánica se seca sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y los disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/AcOEt como eluyente para obtener los correspondientes *o*-(alquinil)estirenos **15** como isómero *E* o como mezcla de isómeros  $E/Z$  dependiendo de la estereoquímica del *o*-(etinil)estireno **14** del que hayamos partido (los rendimientos de las fracciones aisladas enriquecidas en el isómero *Z* no se indican).

Los datos físicos y espectrocópicos de los *o*-(alquinil)estirenos  $\beta$ -monosustituídos **15** resultantes se muestran a continuación.

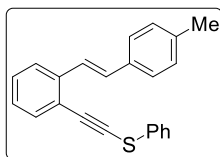


**(E)-2-(Estirilfenil)etinil fenil tioéter (E-15a).** Sólido marrón. Rto. 88%. P.f. = 66–68 °C. Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.79–7.65 (m, 2H), 7.62–7.56 (m, 4H), 7.47–7.28 (m, 9H), 7.25 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H).  $^{13}C$  RMN

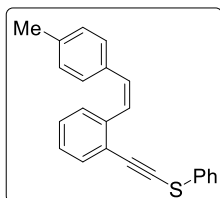
(75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 139.8 (C), 136.9 (C), 133.1 (C), 132.4 (CH), 131.7 (CH), 129.4 (2 x CH), 129.2 (CH), 129.1 (2 x CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.2 (CH), 126.7 (2 x CH), 126.62 (2 x CH), 126.59 (CH), 122.6 (C), 97.0 (C), 80.0 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 312 (M<sup>+</sup>, 60), 235 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>NaS [(M+Na)<sup>+</sup>] 335.1330, encontrada 335.1336.



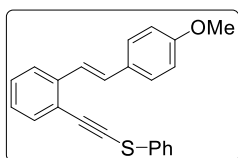
**(Z)-(2-Estirilfenil)etnil fenil tioéter (Z-15a)**. Sólido marrón. P.f. = 66–68 °C. Aislado como mezcla *E/Z* = 2/1. Datado el isómero *Z*. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.78–7.27 (m, 14H), 6.93 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 138.8 (C), 137.2 (C), 133.0 (C), 132.5 (CH), 130.7 (CH), 129.4 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.7 (CH), 128.0 (CH), 127.3 (CH), 126.9 (2 x CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (2 x CH), 124.8 (CH), 122.0 (C), 97.0 (C), 80.0 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 312 (M<sup>+</sup>, 60), 235 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>NaS [(M+Na)<sup>+</sup>] 335.1330, encontrada 335.1336.



**(E)-Fenil (2-(4-Metilestiril)fenil)etnil tioéter (E-15b)**. Aceite anaranjado. Rto. 80%. R<sub>f</sub> = 0.18 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado como mezcla *E/Z* >20/1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.80–7.23 (m, 15H), 2.47 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 138.9 (C), 137.8 (C), 134.3 (C), 133.0 (C), 132.4 (CH), 130.6 (CH), 129.42 (2 x CH), 129.40 (2 x CH), 128.6 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (2 x CH), 126.6 (CH), 126.3 (2 x CH), 125.4 (CH), 124.6 (CH), 121.7 (C), 96.8 (C), 80.5 (C), 21.3 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 326 (M<sup>+</sup>, 23), 217 (100), 202 (85). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>S [(M)<sup>+</sup>(-C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>)] 223.0503, encontrada 223.1308.



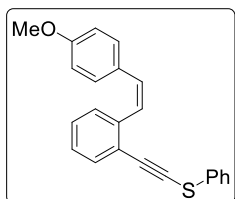
**(Z)-Fenil (2-(4-Metilestiril)fenil)etnil tioéter (Z-15b)**. Aceite anaranjado. R<sub>f</sub> = 0.20 (hex/AcOEt, 100/1). Aislado como mezcla *E/Z* = 3/1. Datado el isómero *Z*. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.68–7.15 (m, 13H), 6.96 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 139.9 (C), 137.4 (C), 136.8 (C), 132.7 (CH), 132.4 (2 x CH), 131.8 (CH), 129.4 (2 x CH), 129.2 (CH), 129.0 (2 x CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (2 x CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 122.3 (C), 97.5 (C), 79.2 (C), 21.3 (CH<sub>3</sub>), un C aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 326 (M<sup>+</sup>, 23), 217 (100), 202 (85).



**(E)-Fenil (2-(4-Metoxiestiril)fenil)etnil tioéter (E-15c)**. Aceite amarillo. Rto. 75%. R<sub>f</sub> = 0.22 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado como mezcla *E/Z* >20/1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.58–6.88 (m, 14H), 3.84 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 159.6 (C), 139.2 (C), 133.1 (C), 132.5 (C), 130.3 (CH), 130.0 (CH), 129.5 (2 x CH), 128.7 (CH), 128.2 (2 x CH), 126.9 (CH), 126.6 (2 x CH), 126.4 (CH), 124.5 (CH), 124.3 (CH), 121.6 (C), 114.2 (2 x CH), 96.8 (C), 80.4 (C), 55.4 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 342 (M<sup>+</sup>, 32),

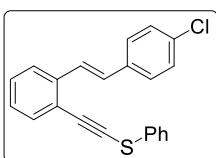


233 (100), 189 (35). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{16}H_{10}OS [(M)^+(-C_7H_8)]$  250.0452, encontrada 250.0607.



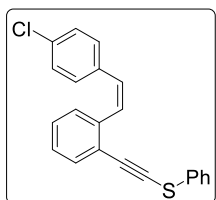
**(Z)-Fenil (2-(4-Metoxiestiril)fenil)etnil tioéter (Z-15c).**

Aceite amarillo.  $R_f = 0.23$  (hex/AcOEt, 100/1). Aislado como mezcla  $E/Z < 1/20$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.58–7.51 (m, 3H), 7.37–7.18 (m, 9H), 6.80–6.77 (m, 2H), 6.68 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 158.9 (C), 140.2 (C), 133.2 (C), 132.4 (CH), 131.2 (CH), 130.4 (2 x CH), 129.5 (C), 129.3 (2 x CH), 129.1 (CH), 128.3 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.5 (CH), 126.2 (2 x CH), 122.6 (C), 113.7 (2 x CH), 97.1 (C), 79.8 (C), 55.3 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 342 ( $M^+$ , 32), 233 (100), 189 (35).



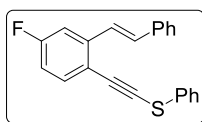
**(E)-2-(4-Cloroestiril)fenil)etnil fenil tioéter (E-15d).**

Aceite amarillo. Rto. 85%.  $R_f = 0.16$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado como mezcla  $E/Z > 20/1$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.75–6.34 (m, 13H), 7.17 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.4 (C), 135.7 (C), 133.5 (C), 133.0 (C), 132.5 (CH), 129.5 (2 x CH), 129.3 (CH), 128.9 (2 x CH), 128.7 (CH), 128.0 (2 x CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (2 x CH), 124.8 (CH), 122.1 (C), 96.5 (C), 81.0 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 346 ( $M^+$ , 12), 234 (41), 202 (100).



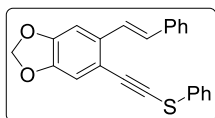
**(Z)-2-(2-(4-Cloroestiril)fenil)etnil fenil tioéter (Z-15d).**

Aceite amarillo.  $R_f = 0.18$  (hex/AcOEt, 100/1). Aislado como mezcla  $E/Z = 1/8$ . Datado el isómero Z.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.58–7.19 (m, 13H), 6.93 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.4 (C), 135.4 (C), 132.5 (C), 130.45 (2 x C), 130.41 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 129.1 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 126.4 (CH), 127.3 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (C), 96.8 (C), 80.2 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 346 ( $M^+$ , 18), 234 (42), 202 (100).



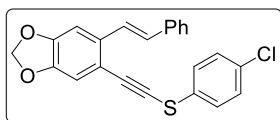
**(E)-2-(2-Estiril-4-fluorofenil)etnil fenil tioéter (E-15e).**

Sólido amarillo. Rto. 68%. P.f. = 30–32 °C. Obtenido y aislado como mezcla  $E/Z > 20/1$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.62–7.47 (m, 6H), 7.38–7.26 (m, 7H), 7.16 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 6.95 (td,  $J = 8.3, 2.6$  Hz, 1H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 164.5 (d,  $J = 249.2$  Hz, C), 141.5 (d,  $J = 8.8$  Hz, C), 136.7 (C), 134.6 (d,  $J = 8.8$  Hz, CH), 133.0 (C), 131.9 (CH), 129.5 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.4 (CH), 127.1 (2 x CH), 126.8 (CH), 126.5 (2 x CH), 125.6 (d,  $J = 2.6$  Hz, CH), 118.2 (d,  $J = 2.6$  Hz, C), 114.9 (d,  $J = 22.6$  Hz, CH), 111.4 (d,  $J = 22.8$  Hz, CH), 95.5 (C), 80.4 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 330 ( $M^+$ , 15), 252 (25), 221 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{22}H_{16}FS [(M+H)^+]$  331.0951, encontrada 331.0941.



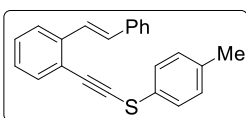
**(E)-(2-Estiril-4,5-metildendioxifenil)etinin fenil tioéter (E-15f).**

Sólido marrón. Rto. 72%. P.f. = 120–122 °C. Obtenido y aislado como mezcla *E/Z* >20/1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.65 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.57–7.49 (m, 4H), 7.38–7.28 (m, 6H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.03 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 149.0 (C), 147.1 (C), 137.3 (C), 135.0 (C), 133.3 (C), 129.5 (2 x CH), 129.2 (CH), 128.8 (2 x CH), 127.9 (CH), 126.8 (2 x CH), 126.7 (CH), 126.4 (3 x CH), 115.8 (C), 111.7 (CH), 104.4 (CH), 101.8 (CH<sub>2</sub>), 96.5 (C), 78.2 (C). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 356 (M<sup>+</sup>, 87), 217 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>S [(M+H)<sup>+</sup>] 357.0944 encontrada 357.0943.



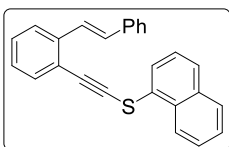
**(E)-Clorofenil (2-estiril-4,5-metildendioxifenil)etinin tioéter (E-15g).**

Sólido amarillo. Rto. 74%. P.f. = 165–167 °C. Obtenido y aislado como mezcla *E/Z* >20/1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.57 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.48–7.26 (m, 9H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.98 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 149.0 (C), 147.1 (C), 137.2 (C), 135.1 (C), 132.6 (C), 131.9 (C), 129.5 (2 x CH), 129.3 (CH), 128.8 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.6 (2 x CH), 126.7 (CH), 126.2 (2 x CH), 115.4 (C), 111.6 (CH), 104.4 (CH), 101.7 (CH<sub>2</sub>), 97.0 (C), 78.5 (C). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 390 (M<sup>+</sup>, 42), 217 (100), 189 (65). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>ClNaO<sub>2</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>] 413.0379, encontrada 413.2665.



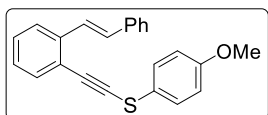
**(E)-(2-Estirilfenil)etinin *p*-tolil tioéter (E-15h).**

Aceite amarillo. Rto. 85%. *R<sub>f</sub>* = 0.20 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado como mezcla *E/Z* >20/1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.56–7.16 (m, 13H), 2.38 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 138.8 (C), 137.3 (C), 136.8 (C), 132.4 (CH), 131.6 (C), 130.7 (CH), 130.3 (2 x CH), 129.1 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.0 (2 x CH), 126.9 (2 x CH), 126.5 (CH), 124.8 (CH), 122.2 (C), 96.0 (C), 81.5 (C), 21.1 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 326 (M<sup>+</sup>, 10), 234 (21), 203 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>S [(M+H)<sup>+</sup>] 327.1202, encontrada 327.1201.



**(E)-((2-Estirilfenil)etinin) naf-1-il tioéter (E-15i).**

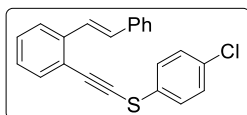
Sólido blanco. Rto. 82%. P.f. = 102–104 °C. Obtenido y aislado como mezcla *E/Z* >20/1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.04 (s, 1H), 7.83–7.21 (m, 17H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 139.0 (C), 137.2 (C), 133.8 (C), 132.6 (CH), 132.2 (C), 130.9 (CH), 130.3 (C), 129.3 (CH), 128.8 (3 x CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (2 x CH), 126.6 (CH), 126.1 (CH), 125.0 (CH), 124.9 (CH), 124.4 (CH), 122.0 (C), 96.7 (C), 80.9 (C). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 362 (M<sup>+</sup>, 20), 281 (34), 203 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>S [(M+H)<sup>+</sup>] 363.1202, encontrada 363.1202.

**(E)-(2-Estirilfenil)etnil 4-metoxifenil tioéter (E-15j).**

Aceite marrón. Rto. 88%.  $R_f = 0.15$  (hex/AcOEt, 100/1).

Obtenido y aislado como mezcla  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.76–7.69 (m, 3H), 7.59–7.54 (m, 4H),

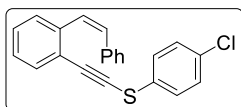
7.45–7.21 (m, 6H), 6.93 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 159.1 (C), 138.5 (C), 137.2 (C), 132.1 (CH), 130.5 (CH), 129.2 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (2 x CH), 126.5 (CH), 124.8 (CH), 122.9 (C), 122.1 (C), 115.2 (2 x CH), 95.1 (C), 82.5 (C), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 342 ( $\text{M}^+$ , 10), 234 (23), 202 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{OS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  343.1151, encontrada 343.1152.

**(E)-4-Clorofenil (2-estirilfenil)etnil tioéter (E-15k).**

Sólido marrón. Rto. 91%. P.f. = 78–80 °C. Obtenido y aislado como

mezcla  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 7.56–7.20 (m,

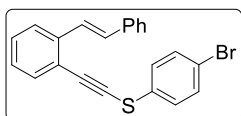
13H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.0 (C), 137.2 (2 x C), 132.5 (CH), 131.7 (C), 131.0 (CH), 129.6 (2 x CH), 128.94 (CH), 128.90 (2 x CH), 128.2 (CH), 127.8 (2 x CH), 127.4 (CH), 126.9 (2 x CH), 126.5 (CH), 124.9 (CH), 121.7 (C), 97.1 (C), 80.1 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 346 ( $\text{M}^+$ , 6), 234 (18), 203 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  347.0656, encontrada 347.0655.

**(Z)-4-Clorofenil (2-estirilfenil)etnil tioéter (Z-15k).**

Aceite Amarillo.  $R_f = 0.22$  (hex/AcOEt, 100/1). Aislado como mezcla

$E/Z = 3/1$ . Datado el isómero Z.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.61–7.23 (m, 13H), 6.95 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J =$

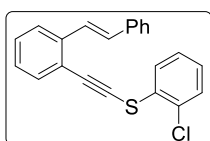
12.2 Hz, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.9 (C), 137.4 (2 x C), 136.8 (C), 132.7 (CH), 132.4 (2 x CH), 131.8 (CH), 129.4 (2 x CH), 129.2 (CH), 129.0 (2 x CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (2 x CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 122.3 (C), 97.5 (C), 79.2 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 346 ( $\text{M}^+$ , 6), 234 (18), 203 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  347.0656, encontrada 347.0655.

**(E)-4-Bromofenil (2-estirilfenil)etnil tioéter (E-15l).**

Aceite amarillo. Rto. 78%.  $R_f = 0.20$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y

aislado como mezcla  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.74 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 7.55–

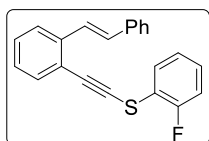
7.52 (m, 3H), 7.41–7.19 (m, 10H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.0 (C), 137.2 (C), 132.5 (3 x CH), 132.4 (C), 131.0 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (2 x CH), 128.2 (CH), 128.0 (2 x CH), 127.4 (CH), 126.9 (2 x CH), 126.5 (CH), 125.0 (CH), 121.7 (C), 120.5 (C), 97.3 (C), 79.9 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 392 ( $\text{M}^+$ , 12), 390 ( $\text{M}^+ + 2$ , 12), 203 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  391.0151, encontrada 391.0146.

**(E)-2-Clorofenil (2-estirilfenil)etnil tioéter (E-15m).**

Aceite amarillo. Rto. 84%.  $R_f = 0.15$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y

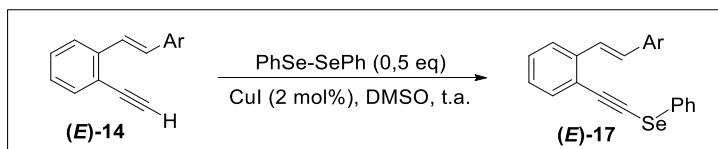
aislado como mezcla  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.98–7.50 (m, 15H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

139.0 (C), 137.0 (C), 132.72 (C), 132.68 (CH), 130.9 (CH), 130.3 (C), 129.5 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (2 x CH), 127.0 (CH), 126.9 (2 x CH), 126.3 (CH), 124.8 (CH), 121.6 (C), 98.5 (C), 79.2 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 346 ( $M^+$ , 88), 269 (100), 234 (30). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{22}H_{16}ClS [(M+H)^+]$  347.0656, encontrada 347.0655.



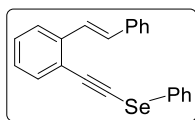
**(E)-2-Fluorofenil (2-estirilfenil)etnil tioéter (E-15n).** Aceite marrón. Rto. 81%.  $R_f = 0.17$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado como mezcla  $E/Z > 20/1$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.80–7.65 (m, 3H), 7.57–7.54 (m, 3H), 7.41–7.08 (m, 9H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 160.0 (d,  $J = 246.0$  Hz, C), 139.1 (C), 137.1 (C), 132.7 (CH), 130.9 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.5 (d,  $J = 3.3$  Hz, CH), 128.3 (d,  $J = 7.4$  Hz, CH), 128.0 (CH), 127.3 (CH), 126.9 (2 x CH), 126.4 (CH), 125.2 (d,  $J = 3.4$  Hz, CH), 124.8 (CH), 121.7 (C), 120.5 (d,  $J = 16.2$  Hz, C), 115.6 (d,  $J = 20.3$  Hz, CH), 96.9 (C), 78.6 (d,  $J = 3.3$  Hz, C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 330 ( $M^+$ , 21), 234 (30), 203 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{22}H_{16}FS [(M+H)^+]$  331.0951, encontrada 331.0947.

### 1.1.6 Síntesis de los *o*-(alquínil)estirenos **17**.



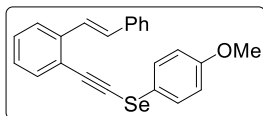
A una disolución del *o*-(etnil)estireno **14** (2 mmol) en DMSO (5 mL) se añade el diseleniuro de difenilo (0,5 eq., 1 mmol, 0,31 g) y el CuI (0,04 mmol, 7 mg). La mezcla resultante es agitada a t.a. hasta que el *o*-(etnil)estireno se haya consumido totalmente, lo cual es determinado por GC-MS (aprox. 16 h).<sup>128</sup> La extracción del crudo de reacción se lleva a cabo con una disolución acuosa de  $NH_4Cl$  y DCM ( $2 \times 5$  mL). La fase orgánica se seca sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y los disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/AcOEt como eluyente para obtener los correspondientes *o*-(alquínil)estirenos (*E*)-**17**.

Los datos físicos y espectrocópicos de los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta$ -monosustituidos **17** resultantes se muestran a continuación.

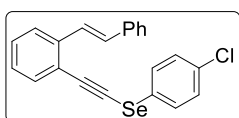


**(E)-(2-Estirilfenil)etnil fenil selenoéter (E-17a).** Sólido anaranjado. Rto. 82%. P.f. = 52–54 °C. Obtenido y aislado como mezcla  $E/Z > 20/1$ .  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.76–7.68 (m, 4H), 7.58–7.52 (m, 3H), 7.39–7.20 (m, 9H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.8 (C), 137.2 (C), 132.5 (CH), 130.6 (CH), 129.7 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 128.74 (2 x CH), 128.71 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH),

126.9 (2 x CH), 126.6 (CH), 124.7 (CH), 122.2 (C), 101.7 (C), 74.6 (C), un C aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 360 ( $M^+$ , 2), 279 (12), 203 (100).

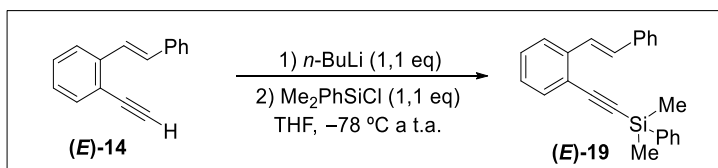


**(E)-(2-Estirilfenil)etnil 4-metoxifenil selenoéter (E-17b).** Sólido amarillo. Rto. 85%. P.f. = 82–84 °C. Obtenido y aislado como mezcla  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.73–7.67 (m, 3H), 7.57–7.52 (m, 2H), 7.45 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.36–7.30 (m, 4H), 7.24 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 159.6 (C), 139.2 (C), 132.6 (CH), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 129.8 (2 x CH), 129.22 (2 x CH), 129.18 (C), 128.7 (CH), 128.2 (2 x CH), 127.2 (CH), 124.51 (CH), 124.48 (CH), 121.9 (C), 114.2 (2 x CH), 101.8 (C), 74.3 (C), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), un C aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 390 ( $M^+$ , 15), 359 (20), 100 (80).



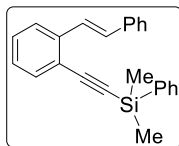
**(E)-(2-Estirilfenil)etnil 4-clorofenil selenoéter (E-17c).** Sólido anaranjado. Rto. 81%. P.f. = 94–96 °C. Obtenido y aislado como mezcla  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.70–7.52 (m, 5H), 7.37–7.26 (m, 9H), 7.12 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.5 (C), 135.8 (C), 133.5 (C), 132.6 (CH), 129.8 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 129.3 (CH), 129.0 (C), 128.9 (2 x CH), 128.7 (CH), 128.0 (2 x CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 124.8 (CH), 122.3 (C), 101.5 (C), 74.9 (C). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 394 ( $M^+$ , 4), 279 (24), 202 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClSe}$  [ $(M+H)^+(-\text{C}_6\text{H}_3)$ ] 318.9412, encontrada 318.9793.

### 1.1.7 Síntesis del *o*-(alquini)estireno **19**.



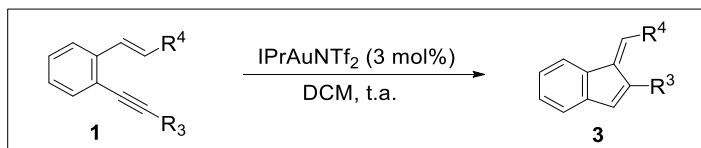
A una disolución del *o*-(etnil)estireno **14** (5 mmol) en THF (10 mL) se añade *n*-BuLi (1,1 eq., 5,5 mmol, 1,6 M en hexano, 3,4 mL) a  $-78$  °C. La mezcla resultante es agitada durante 30 min a t.a., y se vuelve a enfriar a  $-78$  °C para añadir el cloruro dimetilfenilsilicio (1,1 eq., 5,5 mmol, 0,94 mL).<sup>127</sup> La reacción es agitada a t.a. hasta que el *o*-(etnil)estireno se haya consumido totalmente, lo cual es determinado por GC-MS (aprox. 16 h). La extracción del crudo de reacción se lleva a cabo con una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y DCM ( $2 \times 10$  mL). La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y los disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando hexano/ $\text{AcOEt}$  (100/1) como eluyente para obtener el correspondiente *o*-(alquini)estireno (*E*)-**19**.

Los datos físicos y espectrocópicos del *o*-alquinilestirenos  $\beta$ -monosustituido **19** resultante se muestra a continuación.



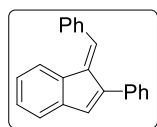
**(E)-Dimetil(fenil)((2-estirilfenil)etinil)silano (19).** Aceite amarillo. Rto. 81%.  $R_f = 0.25$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado como mezcla *E/Z* >20/1.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.86–7.83 (m, 2H), 7.78–7.76 (m, 1H), 7.50–7.23 (m, 13H), 0.65 (s, 6H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.4 (C), 137.4 (C), 137.1 (C), 133.9 (2 x CH), 133.1 (CH), 130.5 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (2 x CH), 126.7 (CH), 124.6 (CH), 121.9 (C), 105.3 (C), 97.6 (C), -0.6 (2 x  $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 338 ( $\text{M}^+$ , 74), 245 (100), 135 (65).

## 1.2 Síntesis de los benzofulvenos **3**.

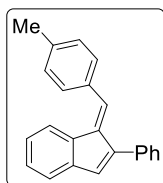


*Procedimiento general:* A una disolución de  $\text{IPrAuNTf}_2$  (0,009 mmol, 8 mg) en DCM (0,5 mL), se añade el correspondiente *o*-(alquinil)estireno **1** (0,3 mmol) disuelto en DCM (0,5 mL). La reacción es agitada a t.a. hasta que el sustrato de partida se haya consumido totalmente, lo cual es determinado por GC-MS. En algunos casos, es necesario que la reacción sea llevada a cabo en DCE a reflujo (80 °C). El crudo de reacción es filtrado por pipeta sobre sílica gel usando hexano como eluyente, y los disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/AcOEt como eluyente para obtener los correspondientes benzofulvenos **3**.

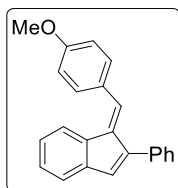
Los datos físicos y espectrocópicos de los benzofulvenos **3** resultantes se muestran a continuación.



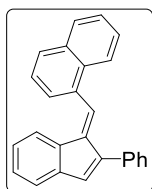
**(E)-1-Benciliden-2-fenil-1H-indeno (3a).**<sup>127</sup> Aceite amarillo. Rto. 68%.  $R_f = 0.16$  (hexano). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**1a** y (*E/Z* = 1/1)-**1a**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.58–7.35 (m, 11H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.97 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.89 (s, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 144.4 (C), 143.4 (C), 140.5 (C), 137.00 (C), 136.2 (C), 134.9 (CH), 129.8 (2 x CH), 129.8 (2 x CH), 129.4 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 125.1 (CH), 123.5 (CH), 120.9 (CH), un C y un CH aromáticos no aparecen debido al solapamiento. **EMBR** (ESI)  $m/z$  (%) 280 ( $\text{M}^+$ , 100), 252 (10), 202 (29). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}$  [( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>] 281.1325, encontrada 281.1325.



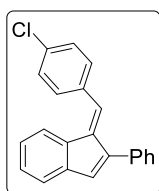
**(E)-1-(4-Metilbenciliden)-2-fenil-1H-indeno (3b).** Aceite amarillo. Rto. 90%.  $R_f = 0.27$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido con r.d.  $>20/1$  a partir de (*E*)-**1b** y (*E/Z* = 1/1)-**1b**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.65 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.56–7.27 (m, 12H), 7.03 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 144.5 (C), 143.4 (C), 140.0 (C), 138.5 (C), 136.3 (C), 135.2 (CH), 134.9 (C), 134.0 (C), 129.8 (2 x CH), 129.53 (2 x CH), 129.46 (CH), 129.3 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 125.0 (CH), 123.4 (CH), 120.8 (CH), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 294 (100), 279 (17), 202 (49), 138 (32). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}$  [(M+H) $^+$ ] 395.1481, encontrada 295.1481.



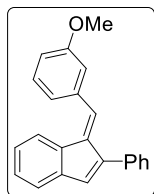
**(E)-1-(4-Metoxibenciliden)-2-fenil-1H-indeno (3c).**<sup>127</sup> Aceite amarillo. Rto. 80%.  $R_f = 0.25$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido con r.d. = 3/1 a partir de (*E*)-**1c** y (*E/Z* = 1/1)-**1c**. Aislado como un único diastereoisómero.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.70 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.57–7.26 (m, 10H), 7.07–6.99 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 3.92 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 159.9 (C), 144.6 (C), 143.3 (C), 139.4 (C), 136.4 (C), 135.0 (CH), 134.9 (C), 131.3 (2 x CH), 129.8 (2 x CH), 129.2 (C), 129.1 (CH), 128.4 (2 x CH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 124.9 (CH), 123.2 (CH), 120.9 (CH), 114.0 (2 x CH), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 310 (100), 265 (25), 202 (21). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}$  [(M+H) $^+$ ] 311.1430, encontrada 311.1432.



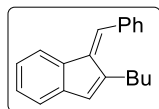
**(E)-1-(4-Metoxibenciliden)-2-fenil-1H-indeno (3d).** Aceite amarillo. Rto. 80%.  $R_f = 0.22$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido con r.d. = 3/1 a partir de (*E*)-**1c** y (*E/Z* = 1/1)-**1c**. Aislado como un único diastereoisómero.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.14 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 7.98–7.96 (m, 2H), 7.66–6.29 (m, 13H), 7.10 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.01 (s, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 143.7 (C), 142.9 (C), 141.9 (C), 136.7 (C), 135.0 (CH), 134.5 (C), 133.9 (C), 133.7 (C), 133.2 (C), 131.5 (CH), 129.3 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 128.32 (2 x CH), 128.28 (2 x CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 126.8 (CH), 126.0 (CH), 125.9 (CH), 125.2 (CH), 125.1 (CH), 123.3 (CH), 120.9 (CH). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 330 (100), 203 (45). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}$  [(M+H) $^+$ (-CH)] 319.1487, encontrada 319.1611.



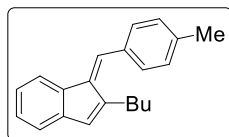
**(E)-1-(4-Clorobenciliden)-2-fenil-1H-indeno (3e).** Aceite amarillo. Rto. 77%.  $R_f = 0.17$  (hexano). Obtenido y aislado con r.d.  $>20/1$  a partir de (*E*)-**1d** y (*E/Z* = 1/1)-**1d**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.90 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.52–7.23 (m, 12H), 7.01 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 6.90 (s, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 144.2 (C), 143.4 (C), 140.9 (C), 135.9 (C), 135.3 (C), 134.6 (C), 134.2 (C), 133.1 (CH), 130.8 (2 x CH), 130.1 (CH), 129.6 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.6 (CH), 128.5 (2 x CH), 127.6 (CH), 125.1 (CH), 123.3 (CH), 121.0 (CH). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 314 ( $\text{M}^+$ , 100), 278 (58), 207 (19), 138 (23). **EMAR** (EI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}$  314.0862, encontrada 314.0866.



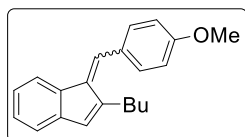
**(E)-1-(3-Metoxibenciliden)-2-fenil-1H-indeno (3g).** Aceite amarillo. Rto. 82%.  $R_f = 0.24$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d.  $>20/1$  a partir de (*E/Z* = 6/1)-**1e**.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.53–7.41 (m, 8H), 7.39–7.29 (m, 5H), 7.28 (s, 1H), 7.23–7.18 (m, 3H), 7.12 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J = 8.3, 2.6$  Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 159.6 (C), 144.3 (C), 143.3 (C), 140.5 (C), 138.2 (C), 136.1 (C), 134.8 (C), 134.7 (CH), 129.8 (CH), 129.7 (2 x CH), 129.6 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 125.1 (CH), 123.7 (CH), 121.8 (CH), 120.9 (CH), 114.5 (CH), 114.2 (CH), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 310 ( $\text{M}^+$ , 100), 281 (29), 207 (51). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 311.1430, encontrada 311.1427.



**(E)-Benciliden-2-butil-1H-indeno (diast-3k).** Aceite amarillo. Rto. 70%.  $R_f = 0.19$  (hexano). Obtenido y aislado con r.d. = 10/1 a partir de (*E*)-**11** y (*E/Z* = 1/1)-**11**. Datado el diastereoisómero mayoritario.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.70 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.46–7.39 (m, 5H), 7.26–7.14 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 2.29–2.23 (m, 2H), 1.27 (dd,  $J = 14.5, 7.0$  Hz, 2H), 1.08 (dd,  $J = 14.8, 7.4$  Hz, 2H), 0.72 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 142.5 (C), 141.8 (C), 140.6 (C), 138.6 (C), 137.1 (C), 131.9 (s), 129.3 (2 x CH), 129.2 (CH), 128.1 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 124.3 (CH), 119.8 (CH), 118.8 (CH), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 310 ( $\text{M}^+$ , 100), 265 (48), 207 (23). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 261.1638, encontrada 261.1639.



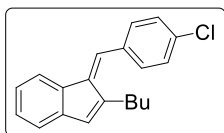
**(E)-2-Butil-1-(4-metilbenciliden)-1H-indeno (diast-3l).** Aceite amarillo. Rto. 81%.  $R_f = 0.28$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d.  $>20/1$  a partir de (*E*)-**1m** y (*E/Z* = 1/1)-**1m**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.69 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.34–7.21 (m, 9H), 6.71 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.34–1.28 (m, 2H), 1.15–1.08 (m, 2H), 0.75 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 142.5 (C), 141.7 (C), 140.2 (C), 138.8 (C), 137.8 (C), 134.1 (C), 131.7 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 127.5 (CH), 124.4 (CH), 119.8 (CH), 118.7 (CH), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 274 ( $\text{M}^+$ , 69), 231 (47), 215 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 275.1794, encontrada 275.1784.



**(E)-2-Butil-1-(4-metoxibenciliden)-1H-indeno (diast-3m).** Aceite amarillo. Rto. 85%.  $R_f = 0.25$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido con r.d. = 4/1 a partir de (*E*)-**1n** y con r.d. = 3/1 a partir de (*E/Z* = 1/1)-**1n**. Aislado con r.d. = 10/1. Datado el diastereoisómero mayoritario.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.66 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.28–7.21 (m, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.36 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.35–1.28 (m, 2H), 1.17–1.10 (m, 2H), 0.76 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

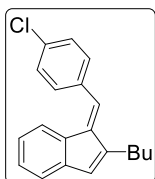


(ppm) 159.6 (C), 142.4 (C), 141.6 (C), 139.8 (C), 138.8 (C), 131.6 (CH), 131.0 (2 x CH), 129.4 (C), 129.3 (CH), 127.4 (CH), 124.3 (CH), 119.8 (CH) 118.7 (CH), 113.6 (2 x CH), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 290 (100), 247 (54), 232 (43), 215 (80), 203 (54). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 291.1743, encontrada 291.1755.



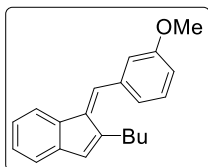
**(E)-2-Butil-1-(4-clorobenciliden)-1H-indeno (diast-3o).**

Sólido amarillo claro. Rto. 74%. P.f. = 52–54 °C. Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**1o** y (*E/Z* = 1/1)-**1o**. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.57–7.13 (m, 9H), 6.69 (s, 1H), 2.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.33–1.23 (m, 2H), 1.16–1.06 (m, 2H), 0.73 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 142.1 (C), 141.7 (C), 141.2 (C), 138.4 (C), 135.5 (C), 133.9 (C), 132.4 (CH), 130.7 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 124.6 (CH), 119.9 (CH), 118.8 (CH), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 294 (M<sup>+</sup>, 39), 251 (14), 216 (100). **EMAR** (EI) calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>Cl 294.1175, encontrada 294.1172.



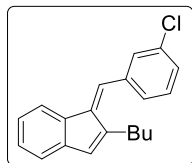
**(Z)-2-Butil-1-(4-clorobenciliden)-1H-indeno (3o).**

Sólido amarillo claro. P.f. = 52–54 °C. Obtenido y aislado con r.d. 15/1 a partir de (*E*)-**1o**. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.51–7.30 (m, 6H), 7.16–7.14 (m, 2H), 6.91–6.86 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.60 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 1.75–1.65 (m, 2H), 1.55–1.42 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 144.3 (C), 144.2 (C), 142.0 (C), 135.5 (C), 134.7 (C), 134.0 (C), 130.9 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 124.3 (CH), 123.1 (CH), 120.1 (CH), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), un CH aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI) *m/z* (%) 294 (M<sup>+</sup>, 52), 251 (60), 216 (100).



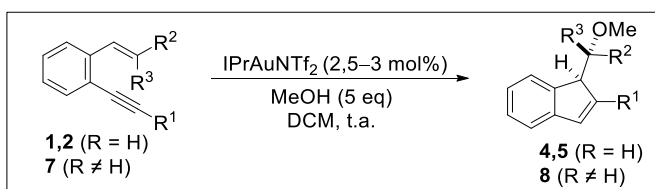
**(E)-2-Butil-1-(3-metoxibenciliden)-1H-indeno (diast-3p).**

Aceite amarillo. Rto. 57%. *R<sub>f</sub>* = 0.27 (hexano/AcOEt, 50/1). Obtenido con r.d. = 5/1 a partir de (*E/Z* = 1,3/1)-**1p** y aislado con r.d. = 12/1. Dado el diastereoisómero mayoritario. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22–7.07 (m, 8H), 6.98 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.30–2.24 (m, 2H), 1.30 (dd, *J* = 15.1, 7.6 Hz, 2H), 1.08 (dd, *J* = 15.4, 6.9 Hz, 2H), 0.72 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 159.3 (C), 142.5 (C), 141.8 (C), 140.7 (C), 138.6 (C), 138.5 (C), 132.0 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 127.7 (CH), 124.5 (CH), 121.8 (CH), 119.8 (CH), 118.8 (CH), 114.5 (CH), 113.7 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 290 (M<sup>+</sup>, 100), 247 (79), 215 (88). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 291.1743 encontrada 291.1740.



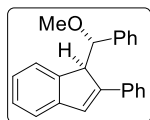
**(E)-Butil-1-(3-clorobenciliden)-1H-indeno (diast-3q).** Aceite amarillo. Rto. 75%.  $R_f = 0.22$  (hexano). Obtenido con r.d. = 10/1 a partir de (E)-**1q** y aislado con r.d. >20/1.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.56–7.54 (m, 2H), 7.39–7.13 (m, 7H), 6.68 (s, 1H), 2.20 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.12–1.04 (m, 2H), 0.90–0.81 (m, 2H), 0.72 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 142.2 (C), 141.8 (C), 141.6 (C), 139.0 (C), 138.4 (C), 134.0 (C), 132.6 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 124.7 (CH), 120.0 (CH), 118.9 (CH), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 294 ( $\text{M}^+$ , 46), 251 (22), 215 (100).

#### 1.4 Síntesis de los indenos metoxifuncionalizados 4, 5 y 8.

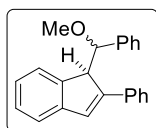


*Procedimiento general:* A una disolución de  $\text{IPrAuNTf}_2$  (0,007–0,009 mmol, 6–8 mg) en DCM (0,5 mL), se añade metanol (5 eq., 0,6 mL) y el correspondiente *o*-(alquínil)estireno **1,2,7** (0,3 mmol) disuelto en DCM (0,5 mL). La reacción es agitada a t.a. hasta que el sustrato de partida se haya consumido totalmente, lo cual es determinado por GC-MS. El crudo de reacción es filtrado por pipeta sobre sílica gel usando hexano como eluyente, y los disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/AcOEt como eluyente para obtener los correspondientes metoxi-indenos **4,5,8**.

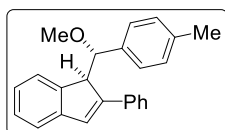
Los datos físicos y espectrocópicos de los indenos metoxi-funcionalizados **4, 5 y 8** resultantes se muestran a continuación.



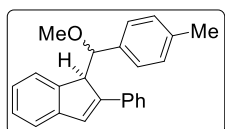
**(R\*)-1-[(S\*)-Metoxi(fenil)metil]-2-fenil-1H-indeno (4a).** Sólido amarillo. Rto. 93%. P.f. = 101–103 °C. Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (E)-**1a**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.62–7.59 (m, 2H), 7.47–7.25 (m, 10H), 7.14–7.07 (m, 2H), 6.93 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.81 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 3.13 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 149.3 (C), 144.8 (C), 143.8 (C), 140.0 (C), 136.5 (C), 129.2 (CH), 128.5 (2 × CH), 128.0 (2 × CH), 127.40 (2 × CH), 127.37 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (2 × CH), 124.8 (CH), 124.4 (CH), 121.2 (CH), 83.6 (CH), 58.0 ( $\text{CH}_3$ ), 56.3 (CH). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 312 ( $\text{M}^+$ , 2), 121 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}$  [(M+H) $^+$ ] 313.1587, encontrada 313.1594.



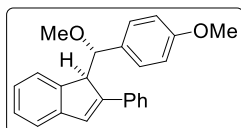
**1-(Metoxifenil)metil]-2-fenil-1H-indeno (4a).** Sólido amarillo. Rto. 86%. P.f. = 89–91 °C. Obtenido y aislado con r.d. ~ 1/1 a partir de (*E/Z* ~ 1/1)-**1a**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.88–7.86 (m, 1H), 7.55–6.88 (m, 26H), 6.78 (s, 1H), 6.56–6.54 (m, 2H), 4.79 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.06 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 149.3 (C), 147.2 (C), 144.9 (C), 144.8 (C), 144.0 (C), 143.8 (C), 140.0 (C), 136.6 (C), 136.5 (C), 136.3 (C), 129.23 (CH), 129.21 (CH), 129.0 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.5 (CH), 127.44 (CH), 127.41 (2 x CH), 127.3 (CH), 127.2 (4 x CH), 127.13 (CH), 127.10 (2 x CH), 126.9 (2 x CH), 126.7 (2 x CH), 126.3 (CH), 124.8 (CH), 124.5 (CH), 124.4 (CH), 121.2 (CH), 120.8 (CH), 84.5 (CH), 83.7 (CH), 58.0 (CH), 57.2 (CH), 56.3 (CH<sub>3</sub>), 54.4 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 312 ( $\text{M}^+$ , 2), 121 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ] 313.1587, encontrada 313.1594.



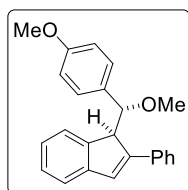
**(*R*<sup>\*</sup>)-1[(*S*<sup>\*</sup>)-Metoxi(*p*-tolil)metil]-2-fenil-1H-indeno (4b).** Aceite amarillo. Rto. 86%.  $R_f = 0.23$  (hexano). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**1b**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.57–7.54 (m, 2H), 7.41–7.25 (m, 5H), 7.08–7.01 (m, 6H), 6.91 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 149.5 (C), 144.9 (C), 143.9 (C), 137.0 (C), 136.9 (C), 136.6 (C), 129.2 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 127.2 (CH), 126.9 (2 x CH), 124.9 (CH), 124.4 (CH), 121.2 (CH), 83.6 (CH), 57.9 (CH), 56.5 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 326 ( $\text{M}^+$ , 2), 189 (7), 135 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ] 326.1671, encontrada 326.1664.



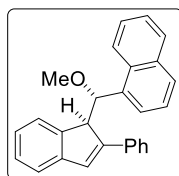
**1-(Metoxi(*p*-tolil)metil]-2-fenil-1H-indeno (4b).** Aceite amarillo. Rto. 93%.  $R_f = 0.23$  (hexano). Obtenido con r.d. = 1/1 a partir de (*E/Z* = 1/1)-**1b** y aislado con r.d. ~ 1,5/1 siendo el diastereoisómero mayoritario (*R*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>).  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.97–7.95 (m, 1H, min), 7.61–6.96 (m, 23H), 6.77 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, may), 6.50 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H, may), 4.83 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H, min), 4.79 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, may), 4.65 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H, min), 4.38 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, may), 3.41 (s, 3H, min), 3.11 (s, 3H, may), 2.39 (s, 3H, may), 2.20 (s, 3H, min).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 149.4 (C), 147.3 (C), 144.8 (2 x C), 144.1 (C), 143.9 (C), 136.9 (2 x C), 136.7 (C), 136.5 (C), 136.3 (C), 133.6 (C), 129.1 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 127.42 (4 x CH), 127.36 (2 x CH), 127.2 (2 x CH), 127.1 (2 x CH), 126.8 (2 x CH), 126.3 (CH), 124.8 (CH), 124.4 (CH), 124.3 (CH), 121.2 (CH), 120.8 (CH), 84.4 (CH), 83.5 (CH), 57.8 (CH), 57.1 (CH), 56.4 (CH<sub>3</sub>), 54.5 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 326 ( $\text{M}^+$ , 2), 189 (7), 135 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ] 326.1671, encontrada 326.1664.



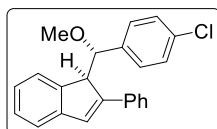
**(*R*<sup>\*</sup>)-1-[(*S*<sup>\*</sup>)-Metoxi(4-metoxifenil)metil]-2-fenil-1*H*-indeno (4c).** Aceite amarillo. Rto. 86%.  $R_f = 0.20$  (hexano). Obtenido con r.d. = 16/1 y aislado con r.d. = 14/1 a partir de (*E*)-1c. Datado el diastereoisómero (*R*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.60–7.57 (m, 2H), 7.43–7.31 (m, 5H), 7.15–7.05 (m, 5H), 6.85 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.74 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.13 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 158.9 (C), 149.4 (C), 144.8 (C), 144.1 (C), 136.6 (C), 131.8 (C), 129.3 (CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 128.0 (2  $\times$  CH), 127.4 (2  $\times$  CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 124.8 (CH), 124.4 (CH), 121.2 (CH), 113.3 (2  $\times$  CH), 83.6 (CH), 57.7 (CH), 56.4 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>). EMBR (EI)  $m/z$  (%) 342 ( $M^+$ , <1), 151 (100). EMAR (ESI) calcd. para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>] 365.1512, encontrada 365.1513.



**(*R*<sup>\*</sup>)-1-[(*R*<sup>\*</sup>)-Metoxi(4-metoxifenil)metil]-2-fenil-1*H*-indeno (diast-4c).** Aceite amarillo. Rto. 78%.  $R_f = 0.20$  (hexano). Obtenido y aislado con r.d. = 5/1 a partir de (*E/Z*  $\sim$  1/8)-1c. Datado el diastereoisómero (*R*<sup>\*</sup>,*R*<sup>\*</sup>). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.92 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 7.57–7.25 (m, 10H), 6.83–6.82 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.77 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.38 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 158.7 (C), 147.4 (C), 145.0 (C), 144.2 (C), 136.3 (C), 129.2 (C), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (2  $\times$  CH), 126.4 (CH), 124.5 (CH), 120.9 (CH), 113.3 (CH), 112.2 (2  $\times$  CH), 84.1 (CH), 57.0 (CH), 56.4 (CH<sub>3</sub>), 54.5 (CH<sub>3</sub>). EMBR (EI)  $m/z$  (%) 342 ( $M^+$ , <1), 151 (100). EMAR (ESI) calcd. para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>] 365.1512, encontrada 365.1513.

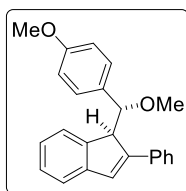


**1-[(*S*<sup>\*</sup>)-Metoxi-(*R*<sup>\*</sup>)-2-fenil-1*H*-inden-1-il]metil]naftaleno (4d).** Aceite amarillo. Rto. 88%.  $R_f = 0.31$  (hexano). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-1d. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.02–7.88 (m, 2H), 7.61–7.16 (m, 14H), 6.81 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.32 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.21 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 150.0 (C), 144.8 (C), 144.2 (C), 136.6 (C), 135.3 (C), 133.9 (C), 131.3 (C), 129.4 (CH), 129.2 (2  $\times$  CH), 128.2 (2  $\times$  CH), 127.2 (2  $\times$  CH), 127.1 (CH), 126.0 (CH), 125.7 (CH), 125.4 (2  $\times$  CH), 125.2 (CH), 124.2 (CH), 122.9 (CH), 121.2 (CH), 80.7 (CH), 57.6 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), un CH aromático no aparece debido al solapamiento. EMBR (EI)  $m/z$  (%) 362 ( $M^+$ , 11), 171 (100). EMAR (ESI) calcd. para C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>] 385.1563, encontrada 385.1563.

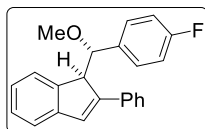


**(*R*<sup>\*</sup>)-1-[(*S*<sup>\*</sup>)-(4-Clorofenil)(metoxi)metil]-2-fenil-1*H*-indeno (4e).** Aceite amarillo. Rto. 85%.  $R_f = 0,20$  (hexano). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-1e. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.55–7.51 (m, 2H), 7.40–7.01 (m, 12H), 4.71 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 3.13 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 149.1 (C), 144.8 (C), 143.8 (C), 138.2 (C), 136.5 (C), 133.1 (C), 129.6 (CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 128.0 (2  $\times$  CH), 127.4 (2  $\times$  CH), 127.3 (CH), 124.64 (CH),

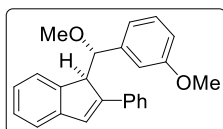
124.60 (CH), 121.3 (CH), 83.7 (CH), 57.8 (CH), 55.9 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 346 (M<sup>+</sup>, 7), 189 (11), 155 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClO [(M+H)<sup>+</sup>] 347.1124, encontrada 347.1123.



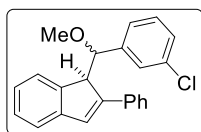
**(R\*)-1-[(R\*)-(4-Clorofenil)(metoxi)metil]-2-fenil-1H-indeno (diast-4e)**. Aceite amarillo. Rto. 80%.  $R_f$  = 0,20 (hexano). Obtenido con r.d. = 8/1 a partir de (*E/Z* ~ 1/8)-**1e** y aislado con r.d. = 10/1. <sup>1</sup>H **RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) 7.96–7.93 (m, 1H), 7.57–7.21 (m, 8H), 6.93 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.53 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 4.83 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 4.65 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H). <sup>13</sup>C **RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) 146.8 (C), 144.8 (C), 143.6 (C), 136.0 (C), 135.1 (C), 133.0 (C), 129.4 (CH), 129.1 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 127.04 (2 × CH), 127.02 (2 × CH), 126.3 (CH), 124.6 (CH), 121.0 (CH), 83.8 (CH), 57.3 (CH<sub>3</sub>), 54.1 (CH). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 346 (M<sup>+</sup>, 7), 189 (11), 155 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClO [(M+H)<sup>+</sup>] 347.1124, encontrada 347.1123.



**(R\*)-1-[(S\*)-(4-Flúorfenil)(metoxi)metil]-2-fenil-1H-indeno (4f)**. Sólido amarillo. Rto. 88%. P.f. = 91–93 °C. Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**1f**. <sup>1</sup>H **RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.54–7.51 (m, 2H), 7.39–7.33 (m, 5H), 7.12–7.07 (m, 7H), 4.70 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 4.37 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H). <sup>13</sup>C **RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 162.2 (d,  $J$  = 245.0 Hz, C), 149.2 (C), 144.7 (C), 144.0 (C), 136.6 (C), 135.3 (d,  $J$  = 3.0 Hz, C), 129.5 (CH), 128.5 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 × CH), 128.4 (2 × CH), 127.42 (2 × CH), 127.37 (CH), 127.2 (CH), 124.7 (CH), 124.6 (CH), 121.2 (CH), 114.7 (d,  $J$  = 21.3 Hz, 2 × CH), 83.8 (CH), 57.7 (CH), 56.1 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 330 (M<sup>+</sup>, 7), 139 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F [(M+H)<sup>+</sup>(-CH<sub>3</sub>O)] 299.1231, encontrada 299.1236.

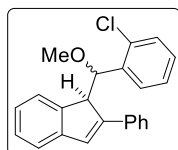


**(R\*)-1-[(S\*)-(Metoxi(3-metoxifenil)metil)-2-fenil-1H-indeno (4g)**. Aceite amarillo. Rto. 83%.  $R_f$  = 0,18 (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido con r.d. = 5/1 a partir de (*E/Z* = 6/1)-**1g** y aislado como un único diastereoisómero (*R\**,*S\**). <sup>1</sup>H **RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) 7.54 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.38–7.19 (m, 6H), 7.08 (dt,  $J$  = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.71 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 4.35 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.09 (s, 3H). <sup>13</sup>C **RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 159.4 (C), 149.3 (C), 144.8 (C), 143.9 (C), 141.7 (C), 136.5 (C), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (2 × CH), 127.33 (2 × CH), 127.30 (CH), 127.2 (CH), 124.9 (CH), 124.4 (CH), 121.2 (CH), 119.3 (CH), 113.3 (CH), 112.1 (CH), 83.7 (CH), 58.0 (CH<sub>3</sub>), 56.2 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 342 (M<sup>+</sup>, 33), 189 (14), 151 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>2</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>] 365.1512, encontrada 365.1509.

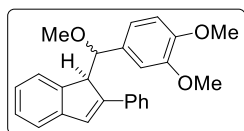


**1-[(3-Clorofenil)(metoxi)metil]-2-fenil-1H-indeno (4h)**. Aceite amarillo. Rto. 77%.  $R_f$  = 0.15 (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. ~ 1/1 a partir de (*E/Z* ~ 1/1)-**1h**. <sup>1</sup>H **RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) 7.92–7.89 (m, 1H), 7.54–7.00 (m, 22H), 6.86

(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.56 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.78 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.11 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 149.0 (C), 146.8 (C), 144.7 (C), 143.8 (C), 143.5 (C), 142.0 (C), 138.8 (C), 136.4 (C), 136.0 (C), 133.9 (C), 132.6 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.44 (CH), 127.41 (2 x CH), 127.35 (CH), 127.33 (3 x CH), 127.2 (CH), 127.0 (2 x CH), 126.2 (CH), 125.2 (CH), 125.1 (CH), 124.7 (2 x CH), 124.6 (CH), 121.3 (CH), 121.0 (CH), 83.8 (CH), 83.6 (CH), 57.9 ( $\text{CH}_3$ ), 57.3 ( $\text{CH}_3$ ), 55.9 (CH), 54.2 (CH), un C aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 346 ( $\text{M}^+$ , 4), 155 (100), 91 (16). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClO}$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ] 347.1197, encontrada 347.1209.

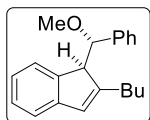


**1-((2-Clorofenil)(metoxi)metil)-2-fenil-1H-indeno (4i).** Aceite amarillo. Rto. 73%.  $R_f = 0.18$  (hexano). Obtenido con r.d. = 1,5/1 a partir de ( $E/Z = 1/1$ )-**1i** y aislado con r.d.  $\sim 3/1$ .  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.70–7.62 (m, 2H, may), 7.42–7.16 (m, 17H, may + min), 7.10 (s, 1H, min), 7.05–7.02 (m, 4H, min), 6.90 (s, 1H, may), 6.77–6.75 (m, 2H, may), 6.36 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, min), 5.29 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, may), 5.02 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, min), 4.62 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, may), 4.52 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, min), 3.13 (s, 3H, may), 2.91 (s, 3H, min).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 149.7 (C, min), 148.4 (C, may), 145.3 (C, min), 144.9 (C, may), 144.8 (C, may), 143.0 (C, min), 137.7 (C, min), 136.9 (C, may), 136.1 (C, may), 136.0 (C, min), 133.7 (C, may), 132.8 (C, min), 129.7 (CH, min), 129.5 (CH, may), 129.4 (CH, min), 128.92 (CH, min), 128.89 (CH, may), 128.8 (CH, min), 128.72 (CH, may), 128.70 (CH, may), 128.5 (2 x CH, min), 128.2 (2 x CH, may), 127.5 (CH, min), 127.4 (CH, may), 127.3 (CH, may), 127.2 (CH, min), 127.1 (2 x CH, may), 127.0 (2 x CH, min), 126.7 (CH, min), 126.0 (CH, may), 125.2 (CH, min), 124.7 (CH, may), 124.6 (CH, may), 124.0 (CH, min), 121.4 (CH, min), 121.1 (CH, may), 80.8 (CH, may), 79.9 (CH, min), 58.1 ( $\text{CH}_3$ , min), 57.7 ( $\text{CH}_3$ , may), 53.9 (CH, may), 53.3 (CH, min). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 346 ( $\text{M}^+$ , <1), 311 (65), 280 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}$  [ $(\text{M}+\text{H}) - (\text{H}_2\text{O})^+$ ] 315.0935, encontrada 315.0934.

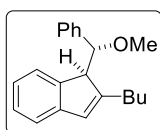


**1-((3,4-Dimetoxifenil)(metoxi)metil)-2-fenil-1H-indeno (4j).** Aceite amarillo. Rto. 88%.  $R_f = 0.16$  (hex/AcOEt, 30/1). Obtenido y aislado con r.d.  $\sim 1/1$  a partir de ( $E/Z \sim 1/1$ )-**1j**.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.98–7.97 (m, 1H), 7.54–6.59 (m, 24H), 6.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.06–6.03 (m, 2H), 4.76 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.14 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 149.1 (2 x C), 148.1 (2 x C), 147.9 (2 x C), 147.2 (C), 147.1 (C), 145.0 (C), 144.5 (C), 144.09 (2 x C), 144.05 (2 x C), 136.5 (C), 136.0 (C), 131.7 (2 x CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.3 (CH), 127.2 (2 x CH), 127.03 (CH), 126.92 (2 x CH), 126.9 (CH), 126.1 (CH), 124.6 (CH), 124.21 (CH), 124.17 (CH), 120.95 (CH), 120.86 (CH), 119.7 (CH), 118.9 (CH), 110.3 (CH), 109.8 (CH), 109.7 (CH), 109.0 (CH), 84.1 (CH), 84.0 (CH), 57.4 (CH), 56.8 (CH), 56.0 ( $\text{CH}_3$ ), 55.6 ( $\text{CH}_3$ ),

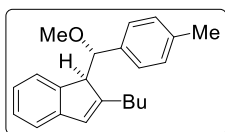
55.5 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 54.1 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 372 (M<sup>+</sup>, 4), 181 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 395.1618 encontrada 395.1623.



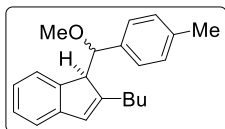
**(S\*)-2-Butil-1-[(S\*)-metoxi(fenil)metil]-1H-indeno (4k).** Aceite marrón. Rto. 91%. *R<sub>f</sub>* = 0.24 (hexano). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**1k**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.36–7.04 (m, 10H), 6.49 (s, 1H), 4.66 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.42–2.39 (m, 2H), 1.63–1.55 (m, 2H), 1.41–1.32 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 151.7 (C), 145.1 (C), 144.0 (C), 140.6 (C), 128.0 (2 × CH), 127.60 (CH), 127.59 (CH), 127.1 (2 × CH), 126.9 (CH), 124.4 (CH), 123.5 (CH), 120.0 (CH), 84.4 (CH), 57.4 (CH<sub>3</sub>), 57.0 (CH), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 292 (M<sup>+</sup>, 1), 121 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 293.1900, encontrada 293.1903.



**(S\*)-2-Butil-1-[(R\*)-metoxi(fenil)metil]-1H-indeno (diast-4k).** Aceite marrón. Rto. 87%. *R<sub>f</sub>* = 0.30 (hexano). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*Z*)-**1k**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.21–7.08 (m, 9H), 6.38 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.55 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.70–1.41 (m, 4H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 151.8 (C), 145.3 (C), 143.6 (C), 138.8 (C), 127.8 (CH), 127.63 (2 × CH), 127.64 (2 × CH), 127.5 (CH), 126.8 (CH), 125.4 (CH), 123.4 (CH), 119.7 (CH), 85.1 (CH), 57.0 (CH), 56.5 (CH<sub>3</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 292 (M<sup>+</sup>, 1), 121 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 293.1900, encontrada 293.1903.

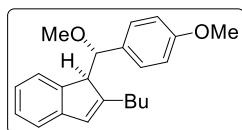


**(S\*)-2-Butil-1-[(S\*)-metoxi(*p*-tolil)metil]-1H-indeno (4l).** Aceite amarillo. Rto. 75%. *R<sub>f</sub>* = 0.21 (hexano). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**1l**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.18–7.01 (m, 8H), 6.43 (s, 1H), 4.58 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.27–2.22 (m, 2H), 1.56–1.51 (m, 2H), 1.34–1.27 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 151.9 (C), 145.1 (C), 144.2 (C), 137.1 (C), 136.5 (C), 128.7 (2 × CH), 127.6 (CH), 127.1 (2 × CH), 126.8 (CH), 124.5 (CH), 123.4 (CH), 120.0 (CH), 84.3 (CH), 57.3 (CH), 57.1 (CH<sub>3</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 306 (M<sup>+</sup>, 1), 135 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 307.2056, encontrada 307.2058.



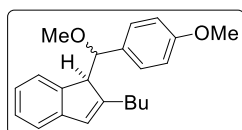
**2-Butil-1-(metoxi(*p*-tolil)metil)-1H-indeno (4l).** Aceite amarillo. Rto. 90%. *R<sub>f</sub>* = 0.21 (hexano). Obtenido y aislado con r.d. ~ 1/1 a partir de (*E/Z* ~ 1/1)-**1l**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.26–6.99 (m, 16H), 6.50 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H + 3H), 2.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.49–2.40 (m, 2H + 3H), 2.34 (s, 3H), 1.68–1.47 (m, 4H), 1.44–1.39 (m, 4H), 1.06–0.97 (3H + 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 151.84 (C), 151.82 (C), 145.3 (C), 145.1 (C), 144.1 (C), 143.6 (C), 137.3

(C), 137.1 (C), 136.5 (C), 135.8 (C), 128.7 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.56 (CH), 127.54 (2 x CH), 127.4 (CH), 127.1 (2 x CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 125.5 (CH), 124.5 (CH), 123.4 (CH), 123.3 (CH), 119.9 (CH), 119.7 (CH), 84.9 (CH), 84.4 (CH), 57.3 (CH), 57.1 (CH), 56.8 (CH<sub>3</sub>), 56.5 (CH<sub>3</sub>), 31.3 (2 x CH<sub>3</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (2 x CH<sub>2</sub>), 14.14 (CH<sub>3</sub>), 14.09 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 306 (M<sup>+</sup>, <1), 135 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>O<sup>+</sup> [(M+H)<sup>+</sup>] 307.2056, encontrada 307.2058.



**(R\*)-2-Butil-1-[(R\*)-metoxi(4-metoxifenil)metil]-1H-indeno (4m).** Aceite amarillo. Rto. 70%. *R<sub>f</sub>* = 0.34 (hexano). Obtenido y aislado con r.d. = 10/1 a partir de (*E/Z* = 10/1)-**1m**. Datado el diastereoisómero (*R\*,R\**). **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

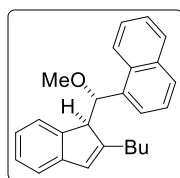
7.30–7.07 (m, 6H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.41–2.28 (m, 2H), 1.61–1.35 (m, 4H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 159.1 (C), 151.9 (C), 145.1 (C), 144.3 (C), 131.6 (C), 128.3 (2 x CH), 127.6 (CH), 126.8 (CH), 124.5 (CH), 123.5 (CH), 120.0 (CH), 113.3 (2 x CH), 84.2 (CH), 57.2 (CH), 57.1 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 322 (M<sup>+</sup>, <1), 151 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>] 345.1825, encontrada 345.1824.



**2-Butil-1-(metoxi(4-metoxifenil)metil)-1H-indeno (4m).**

Aceite amarillo. Rto. 80%. *R<sub>f</sub>* = 0.34 (hexano). Obtenido con r.d. = 1/1 a partir de (*E/Z* = 1,2/1)-**1m** y aislado con r.d. ~2/1 siendo el mayoritario el diastereoisómero (*R\*,R\**). **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.18–6.68 (m, 18H, may + min), 6.43 (s, 1H, may), 6.36 (s, 1H, min), 4.55 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, may), 4.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, min), 3.86 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, min), 3.80 (s, 3H, may), 3.75–3.74 (m, 3H, may + 1H, min), 3.29 (s, 3H, min), 3.28 (s, 3H, may), 2.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, min), 2.37–2.24 (m, 2H, may), 1.61–1.29 (m, 4H, may + 4H, min), 0.99–0.89 (m, 3H, may + 3H, min). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 159.1 (C), 159.0 (C), 151.9 (2 x C), 145.3 (C), 145.1 (C), 144.3 (C), 143.7 (C), 131.6 (C), 131.0 (C), 128.8 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.82 (CH), 126.76 (CH), 125.6 (CH), 124.5 (CH), 123.5 (CH), 123.4 (CH), 120.0 (CH), 119.7 (CH), 113.3 (2 x CH), 113.0 (2 x CH), 84.7 (CH), 84.2 (CH), 57.2 (CH), 57.1 (CH<sub>3</sub>), 56.7 (CH), 56.4 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 31.30 (CH<sub>2</sub>), 31.25 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 322 (M<sup>+</sup>, <1), 215 (7), 155 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 323.2006, encontrada 323.1998.

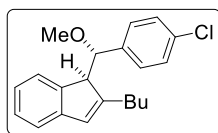


**1-[(S\*)-[(S\*)-2-Butil-1H-indenil-1-il](metoxi)metil]naftaleno (4n).**

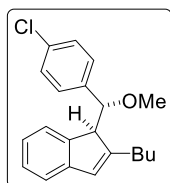
Aceite amarillo. Rto. 91%. *R<sub>f</sub>* = 0.15 (hexano). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**1n**. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.24–8.21 (m, 1H), 7.98–7.88 (m, 2H), 7.58–7.53 (m, 4H), 7.26–7.15 (m, 2H), 6.91 (dt, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.24 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.32–2.22 (m, 1H), 2.11–2.04 (m, 1H), 1.55–1.49 (m, 2H), 1.29–1.24 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 151.5 (C), 145.2 (C),



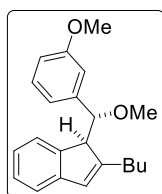
144.1 (C), 135.6 (C), 134.1 (C), 131.4 (C), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 126.8 (CH), 126.2 (CH), 125.7 (CH), 125.5 (CH), 125.4 (CH), 125.3 (CH), 123.3 (CH), 123.0 (CH), 120.1 (CH), 80.7 (CH), 57.6 (CH), 56.3 (CH<sub>3</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 342 (M<sup>+</sup>, 13), 285 (100), 141 (41). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 343.2056, encontrada 343.2057.



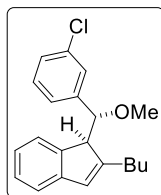
**(S\*)-2-Butil-1-[(S\*)-(4-clorofenil)(metoxi)metil]-1H-indeno (4o)**. Sólido transparente. Rto. 74%. P.f. = 78–80 °C. Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**1o**. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.21–7.02 (m, 8H), 6.39 (s, 1H), 4.65 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 3.74 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.41–2.32 (m, 2H), 1.37–1.25 (m, 4H), 0.91 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 151.5 (C), 145.2 (C), 143.6 (C), 137.7 (C), 130.3 (C), 128.9 (CH), 128.4 (2 × CH), 128.0 (2 × CH), 127.0 (CH), 124.1 (CH), 123.6 (CH), 120.1 (CH), 84.1 (CH), 57.5 (CH<sub>3</sub>), 56.6 (CH), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 326 (M<sup>+</sup>, 2), 157 (32), 155 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClO [(M+H)<sup>+</sup>] 327.1510, encontrada 327.1509.



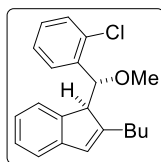
**(S\*)-2-Butil-1-[(R\*)-(4-clorofenil)(metoxi)metil]-1H-indeno (diast-4o)**. Sólido transparente. Rto. 88%. P.f. = 78–80 °C. Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*Z*)-**1o**. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.30–7.27 (m, 1H), 7.17–6.92 (m, 7H), 6.35 (s, 1H), 4.51 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 3.87 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.55–2.49 (m, 2H), 1.64–1.40 (m, 4H), 0.97 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 150.8 (C), 145.2 (C), 143.2 (C), 137.0 (C), 133.3 (C), 128.8 (2 × CH), 127.9 (CH), 127.7 (2 × CH), 127.0 (CH), 125.5 (CH), 123.5 (CH), 119.9 (CH), 84.2 (CH), 57.1 (CH), 56.2 (CH<sub>3</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 326 (M<sup>+</sup>, 12), 269 (100), 125 (28). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClO<sup>+</sup> [(M+H)<sup>+</sup>] 327.1510, encontrada 327.1509.



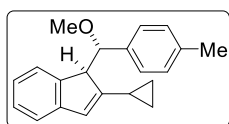
**(S\*)-2-Butil-1-[(R\*)-metoxi(3-metoxifenil)metil]-1H-indeno (diast-4p)**. Aceite amarillo. Rto. 82%.  $R_f$  = 0.19 (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido con r.d. = 10/1 a partir de (*E/Z* = 1/7)-**1p** y aislado con r.d. = 6/1. Dado el diastereoisómero mayoritario. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.21–7.11 (m, 5H), 6.83–6.80 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.59 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 3.75 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.37–2.25 (m, 2H), 1.57–1.52 (m, 2H), 1.36–1.31 (m, 2H), 0.92 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 159.4 (C), 151.8 (C), 145.2 (C), 144.0 (C), 141.3 (C), 129.0 (CH), 127.6 (CH), 126.9 (CH), 124.5 (CH), 123.5 (CH), 120.0 (CH), 119.5 (CH), 113.4 (CH), 112.2 (CH), 84.3 (CH), 57.5 (CH), 57.0 (CH<sub>3</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 322 (M<sup>+</sup>, 2), 247 (4), 151 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 323.2006, encontrada 323.2004.



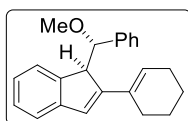
**(S\*)-2-Butil-1-((R\*)-(3-clorofenil)(metoxi)metil)-1H-indeno (diast-4q).** Aceite amarillo. Rto. 90%.  $R_f = 0.16$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E/Z* = 1/6)-**1q**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.22–7.03 (m, 7H), 6.88 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.47 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 3.85 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.55–2.50 (m, 2H), 1.60–1.54 (m, 2H), 1.44–1.39 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 151.0 (C), 145.2 (C), 143.2 (C), 140.8 (C), 133.5 (C), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 125.7 (CH), 125.4 (CH), 123.6 (CH), 119.9 (CH), 84.3 (CH), 57.2 ( $\text{CH}_3$ ), 56.7 (CH), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 326 ( $\text{M}^+$ , 7), 215 (15), 155 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClO}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 327.1510, encontrada 327.1511.



**(S\*)-2-Butil-1-((R\*)-(2-clorofenil)(metoxi)metil)-1H-indeno (diast-4r).** Aceite amarillo. Rto. 63%.  $R_f = 0.18$  (hexano). Obtenido con r.d. = 5/1 a partir de (*E/Z* = 1/3)-**1r** y aislado con r.d. = 9/1.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.51–7.23 (m, 6H), 7.03–6.95 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.02 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.92 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.57–2.43 (m, 2H), 1.47–1.31 (m, 4H), 0.90 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 152.9 (C), 145.1 (C), 144.0 (C), 138.0 (C), 134.2 (C), 129.5 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 127.4 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 123.73 (CH), 123.72 (CH), 119.9 (CH), 81.2 (CH), 57.5 (CH), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 326 ( $\text{M}^+$ , 8), 295 (62), 291 (60), 269 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClO}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 327.1516, encontrada 327.1172.

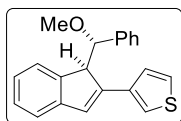


**(S\*)-2-Ciclopropil-1-((S\*)-metoxi(*p*-tolil)metil)-1H-indeno (4s).** Sólido amarillo. Rto. 90%. P.f. = 71–73 °C. Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**1s**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.28–7.17 (m, 7H), 7.09–7.06 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.74 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.92 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.57–1.54 (m, 1H), 0.89–0.86 (m, 2H), 0.69–0.65 (m, 2H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 154.3 (C), 145.0 (C), 144.0 (C), 137.1 (C), 136.7 (C), 128.7 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 126.9 (CH), 124.4 (CH), 123.4 (CH), 123.2 (CH), 120.0 (CH), 84.5 (CH), 58.7 (CH), 57.2 ( $\text{CH}_3$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 11.1 (CH), 9.6 ( $\text{CH}_2$ ), 9.4 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 290 ( $\text{M}^+$ , 100), 207 (8), 135 (98). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NaO}$  [( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ] 313.1563, encontrada 313.1564.



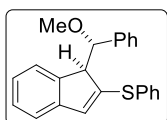
**(S\*)-2-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(S\*)-metoxi(fenil)metil]-1H-indeno (4t).** Aceite amarillo. Rto. 82%.  $R_f = 0.23$  (hexano). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**1t**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.45–7.25 (m, 7H), 7.06 (td,  $J = 7.3, 1.4$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.82 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.63–2.49 (m, 1H), 2.25 (dd,  $J = 20.1, 2.7$  Hz, 3H), 1.77 (ddd,  $J = 7.3, 5.3, 2.7$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 150.8 (C), 145.1 (C), 144.1 (C), 140.7 (C), 132.8 (C), 128.0 (C), 127.2 (2 x CH), 127.0 (2 x CH), 126.75 (CH), 125.9 (2

× CH), 124.5 (CH), 123.8 (CH), 120.8 (CH), 84.8 (CH), 58.3 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 316 (M<sup>+</sup>, 5), 121 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ONa [(M+Na)<sup>+</sup>] 339.1719, encontrada 339.1719.



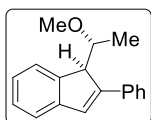
**3-{(R\*)-1-[(S\*)-Metoxi(fenil)metil]-1H-inden-2-il}tiofeno (4u).**

Aceite blanquecino. Rto. 87%.  $R_f = 0.24$  (hexano). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**1u**. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) 7.49 (dd,  $J = 5.0, 3.0$  Hz, 1H), 7.34–7.07 (m, 11H), 6.93 (s, 1H), 4.89 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 3.23 (s, 3H) **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) 144.7(C), 144.0 (C), 143.6 (C), 139.3 (C), 138.1 (C), 128.5 (CH), 127.8 (2 × CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (3 × CH), 125.3 (CH), 124.5 (CH), 124.4 (CH), 121.8 (CH), 121.0 (CH), 84.6 (CH), 57.8 (CH), 57.0 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 318 (M<sup>+</sup>, 7), 121 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>OS [(M+H)<sup>+</sup>] 319.1078, encontrada 319.1085.



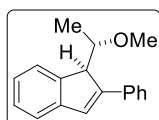
**{(S\*)-1-[(S\*)-Metoxi(fenil)metil]-1H-inden-2-il}(fenil)sulfuro (4v).**

Aceite anaranjado. Rto. 90%.  $R_f = 0.30$  (hexano). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**1v**. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) 7.61 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 2H), 7.46–7.18 (m, 10H), 7.04 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.00 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 3.97 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 3.41 (s, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) 144.3 (C), 144.2 (C), 143.0 (C), 139.3 (C), 134.4 (C), 132.6 (2 × CH), 131.7 (CH), 129.4 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (2 × CH), 124.3 (CH), 124.0 (CH), 120.2 (CH), 83.2 (CH), 58.2 (CH), 58.0 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 344 (M<sup>+</sup>, 5), 121 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>OS [(M+H)<sup>+</sup>] 345.1308, encontrada 345.1305.



**(R\*)-1-[(R\*)-1-Metoxietil]-2-fenil-1H-indeno (5a).**

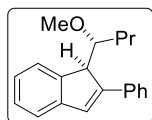
Aceite rojizo. Rto. 85%.  $R_f = 0.31$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**2a**. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) 7.67 (dd,  $J = 8.3, 1.3$  Hz, 2H), 7.61–7.56 (m, 1H), 7.50–7.23 (m, 6H), 7.15 (s, 1H), 4.34 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.02 (dc,  $J = 6.4, 3.0$  Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.08 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  150.2 (C), 145.0 (C), 144.7 (C), 136.9 (C), 129.3 (CH), 128.4 (2 × CH), 127.5 (2 × CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 124.8 (CH), 123.7 (CH), 121.2 (CH), 78.9 (CH), 56.9 (CH<sub>3</sub>), 54.1 (CH), 16.4 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 250 (M<sup>+</sup>, 19), 189 (17), 59 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 251.1432, encontrada 251.1430.



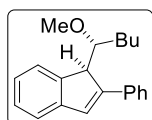
**(R\*)-1-[(S\*)-1-Metoxietil]-2-fenil-1H-indeno (diast-5a).**

Aceite rojizo. Rto. 88%.  $R_f = 0.31$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. ~ 2/1 a partir de (*E/Z* ~ 1/2)-**2a**. Datado el diastereoisómero (*R\**,*S\**). **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) 7.72 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.62–7.25 (m, 8H), 7.14 (s, 1H), 4.53 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 4.01–3.98 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 0.57 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) 148.3 (C), 145.0 (C), 144.6 (C), 135.7 (C), 128.9 (2 × CH), 128.7 (CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (2 × CH), 125.6 (CH), 125.0 (CH), 121.1 (CH), 77.8 (CH), 56.6 (CH<sub>3</sub>), 52.2 (CH), 13.2 (CH<sub>3</sub>).

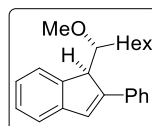
**EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 250 ( $M^+$ , 19), 189 (17), 59 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{18}H_{19}O$   $[(M+H)^+]$  251.1432, encontrada 251.1430.



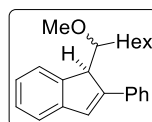
**( $R^*$ )-1-[( $R^*$ )-(1-Metoxibutil)]-2-fenil-1H-indeno (5b).** Aceite amarillo. Rto. 73%.  $R_f$  = 0.31 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-2k.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.65–7.26 (m, 10H), 7.15 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.84 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 1.62–1.45 (m, 2H), 1.36–1.24 (m, 2H), 0.89 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 150.5 (C), 144.9 (C), 144.8 (C), 136.8 (C), 129.0 (CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 127.5 (CH), 127.3 (2  $\times$  CH), 127.1 (CH), 124.8 (CH), 123.6 (CH), 121.2 (CH), 83.2 (CH), 58.2 ( $CH_3$ ), 52.5 (CH), 34.1 ( $CH_2$ ), 19.9 ( $CH_2$ ), 14.0 ( $CH_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 278 ( $M^+$ , 19), 189 (25), 87 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{20}H_{23}O$   $[(M+H)^+]$  279.1671, encontrada 279.1671.



**( $R^*$ )-1-[( $R^*$ )-(1-Metoxipentil)]-2-fenil-1H-indeno (5c).** Sólido amarillo. Rto. 72%. P.f. = 66–68 °C. Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-2c.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.60 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 7.52 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.46–7.22 (m, 6H), 7.12 (s, 1H), 4.31 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 3.77 (dt,  $J$  = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.58–1.25 (m, 6H), 0.86 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 150.5 (C), 144.9 (C), 144.8 (C), 136.8 (C), 129.0 (CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 127.5 (CH), 127.3 (2  $\times$  CH), 127.1 (CH), 124.8 (CH), 123.7 (CH), 121.3 (CH), 83.4 (CH), 58.2 ( $CH_3$ ), 52.5 (CH), 31.8 ( $CH_2$ ), 29.0 ( $CH_2$ ), 22.7 ( $CH_2$ ), 14.2 ( $CH_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 292 ( $M^+$ , 7), 215 (100), 202 (82), 128 (87). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{21}H_{24}NaO$   $[(M+Na)^+]$  315.1719, encontrada 315.1727.

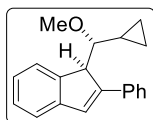


**( $R^*$ )-1-[( $R^*$ )-(1-Metoxiheptil)]-2-fenil-1H-indeno (5d).** aceite Amarillo. Rto. 84%.  $R_f$  = 0.11 (hexano). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-2d.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.57–7.20 (m, 9H), 7.07 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.77–3.73 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.48–1.19 (m, 10H), 0.84 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 150.5 (C), 144.9 (C), 144.8 (C), 136.8 (C), 129.0 (CH), 128.9 (2  $\times$  CH), 127.5 (CH), 127.3 (2  $\times$  CH), 127.1 (CH), 124.8 (CH), 123.7 (CH), 121.3 (CH), 83.4 (CH), 58.3 ( $CH_3$ ), 52.5 (CH), 32.1 ( $CH_2$ ), 31.9 ( $CH_2$ ), 29.3 ( $CH_2$ ), 26.8 ( $CH_2$ ), 22.7 ( $CH_2$ ), 14.2 ( $CH_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 320 ( $M^+$ , 29), 235 (100), 129 (61). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{23}H_{29}O$   $[(M+H)^+]$  321.2140, encontrada 321.2142.



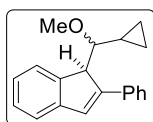
**1-[(1-Metoxiheptil)]-2-fenil-1H-indeno (5d).** aceite Amarillo. Rto. 89%.  $R_f$  = 0.11 (hexano). Obtenido y aislado con r.d.  $\sim$  1/1 a partir de (*E/Z*  $\sim$  1/1)-2d.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.70 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.62–7.22 (m, 17H), 7.14–7.12 (m, 2H), 4.56 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.81–3.74 (m, 5H), 3.37 (s, 3H), 1.56–0.80 (m, 23H), 0.73 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 150.5 (C), 148.3 (C), 145.1 (C), 144.9 (C), 144.84 (C), 144.80 (C), 136.8 (C), 135.7 (C), 129.0 (CH), 128.9 (2  $\times$  CH), 128.7

(CH), 128.5 (2 x CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (2 x CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (2 x CH), 125.3 (CH), 124.9 (CH), 124.8 (CH), 123.7 (CH), 121.3 (CH), 121.1 (CH), 83.4 (CH), 82.6 (CH), 58.2 (CH<sub>3</sub>), 57.3 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH), 50.6 (CH), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 320 (M<sup>+</sup>, 29), 235 (100), 129 (61). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 321.2140, encontrada 321.2142.



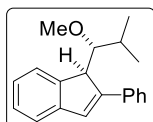
**(R\*)-1-[(R\*)-Ciclopropil(metoxi)metil]-2-fenil-1H-indeno (5e).**

Aceite rojizo. Rto. 85%. *R<sub>f</sub>* = 0.10 (hexano). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**2e**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.67–7.58 (m, 3H), 7.47–7.23 (m, 6H), 7.13 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.10 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 1.21–1.08 (m, 1H), 0.72–0.58 (m, 1H), 0.49–0.32 (m, 2H), 0.10–0.04 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 150.1 (C), 145.2 (C), 144.9 (C), 136.7 (C), 128.8 (CH), 128.6 (2 x CH), 127.34 (CH), 127.29 (2 x CH), 127.1 (CH), 124.7 (CH), 124.1 (CH), 121.3 (CH), 86.6 (CH), 57.9 (CH<sub>3</sub>), 54.6 (CH), 13.6 (CH), 5.6 (CH<sub>2</sub>), 1.2 (CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 276 (M<sup>+</sup>, 10), 189 (20), 85 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 277.1587, encontrada 277.1592.



**1-(Ciclopropil(metoxi)metil)-2-fenil-1H-indeno (5e).**

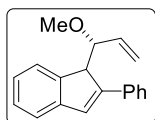
Aceite rojizo. Rto. 90%. *R<sub>f</sub>* = 0.10 (hexano). Obtenido y aislado con r.d. = 1,8/1 a partir de (*E/Z* = 1,8/1)-**2e**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, min), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, may), 7.64–7.61 (m, 3H, min + may), 7.48–7.36 (m, 9H, min + may), 7.18 (s, 1H, min), 7.15 (s, 1H, may), 4.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, min), 4.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, may), 3.73 (s, 3H, min), 3.30 (s, 3H, may), 3.17–3.10 (m, 2H, min + may), 1.21–1.08 (m, 1H, may), 0.68–0.61 (m, 1H), 0.45–0.26 (m, 3H, min + may), 0.09–0.04 (m, 2H, min + may), -0.28–0.31 (m, 1H, min). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 150.1 (C, may), 148.3 (C, min), 145.4 (C, min), 145.1 (C, may), 145.0 (C, min), 144.9 (C, may), 136.7 (C, may), 136.2 (C, min), 128.9 (2 x CH, min), 128.8 (CH, may), 128.6 (CH, min), 128.5 (2 x CH, may), 127.4 (CH, min), 127.34 (CH, may), 127.29 (2 x CH, may), 127.1 (CH, may), 127.0 (CH, min), 126.7 (2 x CH, min), 125.4 (CH, min), 124.8 (CH, min), 124.6 (CH, may), 124.1 (CH, may), 121.2 (CH, may), 121.0 (CH, min), 86.6 (CH, may), 86.4 (CH, min), 57.9 (CH<sub>3</sub>, may), 57.2 (CH<sub>3</sub>, min), 54.6 (CH, may), 52.6 54.6 (CH, min), 13.5 (CH, may), 10.0 (CH, min), 5.6 (CH<sub>2</sub>, may), 2.2 (CH<sub>2</sub>, min), 1.6 (CH<sub>2</sub>, min), 1.1 (CH<sub>2</sub>, may). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 276 (M<sup>+</sup>, 10), 189 (20), 85 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 277.1587, encontrada 277.1592.



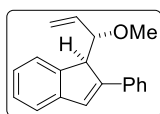
**(R\*)-1-((R\*)-1-Metoxi-2-metilpropil)-2-fenil-1H-indeno (5f).**

Aceite amarillo. Rto. 35%. *R<sub>f</sub>* = 0.12 (hexano). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E/Z* ~ 1,2/1)-**2f**, contaminado con el producto formado por el ataque competitivo del MeOH al triple enlace. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48–7.27 (m, 7H), 7.09 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.53–3.50 (m, 4H), 2.59–2.48 (m, 1H), 0.64 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.47 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 149.6 (C), 145.4 (C), 144.6 (C), 139.8 (CH),

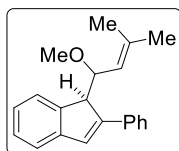
136.6 (C), 130.2 (CH), 128.9 (2 x CH), 127.0 (2 x CH), 126.9 (CH), 125.5 (CH), 124.7 (CH), 121.2 (CH), 87.5 (CH), 58.1 (CH), 56.5 (CH<sub>3</sub>), 31.0 (CH), 20.0 (CH<sub>3</sub>), 19.5 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 278 (M<sup>+</sup>, 20), 263 (27), 235 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 279.1743, encontrada 279.1745.



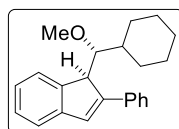
**(R\*)-1-[(R\*)-1-Metoxialil]-2-fenil-1H-indeno (5h)**. Aceite amarillo. Rto. 79%. *R<sub>f</sub>* = 0.14 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido con r.d. = 3/1 a partir de (*E/Z* = 12/1)-**2h** y aislado con r.d. = 4/1. Datado el diastereoisómero (*R\**,*R\**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) 7.63–7.59 (m, 2H), 7.46–7.29 (m, 7H), 7.10 (s, 1H), 5.86 (ddd, *J* = 23.3, 10.4, 6.6 Hz, 1H), 5.18–5.11 (m, 2H), 4.25 (dd, *J* = 3.4, 0.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  149.4 (C), 144.8 (C), 144.3 (C), 136.7 (CH), 136.6 (C), 129.2 (CH), 128.5 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 124.8 (CH), 124.3 (CH), 121.3 (CH), 117.2 (CH<sub>2</sub>), 83.5 (CH), 57.3 (CH<sub>3</sub>), 54.6 (CH). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 262 (M<sup>+</sup>, 26), 189 (22), 71 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>(–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)] 233.0966, encontrada 233.1322.



**(R\*)-1-[(S\*)-1-Metoxialil]-2-fenil-1H-indeno (diast-5h)**. Aceite amarillo. Rto. 71%. *R<sub>f</sub>* = 0.14 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido con r.d. = 2,5/1 a partir de (*E/Z* = 1/1,3)-**2h** y aislado con r.d. = 5/1. Datado el diastereoisómero (*R\**,*S\**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) 7.83 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.61–7.26 (m, 8H), 7.12 (s, 1H), 5.08–5.00 (m, 1H), 4.78–4.72 (m, 2H), 4.48 (d, *J* = 4.01 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.6, 4.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  147.5 (C), 144.8 (C), 144.6 (C), 135.9 (C), 133.1 (CH), 128.9 (2 x CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (2 x CH), 125.7 (CH), 124.8 (CH), 120.9 (CH), 118.5 (CH<sub>2</sub>), 83.6 (CH), 56.7 (CH<sub>3</sub>), 53.3 (CH), un CH aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI) *m/z* (%) 262 (M<sup>+</sup>, 26), 189 (22), 71 (100).

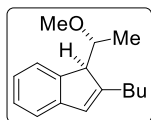


**(R\*)-1-[(R\*)-1-Metoxi-3-metilbut-2-en-1-il]-2-fenil-1H-indeno (5i)**. Aceite amarillo. Rto. 76%. *R<sub>f</sub>* = 0.16 (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E/Z* = 1,3/1)-**2i**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) 7.68 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.66–7.26 (m, 8H), 6.00 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 15.7, 9.3 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 13.2 Hz, 6H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  149.1 (C), 146.6 (C), 143.9 (C), 139.5 (C), 135.2 (C), 129.2 (CH), 128.5 (2 x CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (2 x CH), 125.3 (CH), 124.1 (CH), 121.1 (CH), 74.9 (CH), 53.9 (CH<sub>3</sub>), 50.5 (CH), 26.2 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 290 (M<sup>+</sup>, 15), 159 (32), 203 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub> [(M+H)<sup>+</sup>(–C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O)] 231.1168 encontrada 231.1169.

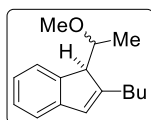


**(R\*)-1-[(R\*)-Ciclohexil(metoxi)metil]-2-fenil-1H-indeno (5j)**. Aceite amarillo. Rto. 90%. *R<sub>f</sub>* = 0.34 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**2j**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) 7.55–7.12 (m, 10H), 4.31 (s, 1H), 3.41 (dd, *J* = 9.5, 1.9 Hz,

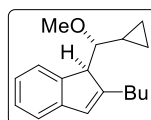
1H), 3.01 (s, 3H), 2.14–1.85 (m, 6H), 1.25–1.17 (m, 3H), 0.96–0.89 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 150.2 (C), 145.3 (C), 144.4 (C), 136.4 (C), 128.9 (2  $\times$  CH), 128.8 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (2  $\times$  CH), 124.8 (CH), 124.1 (CH), 121.4 (CH), 86.9 (CH), 61.0 ( $\text{CH}_3$ ), 51.3 (CH), 42.3 (CH), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 318 ( $\text{M}^+$ , <1), 243 (26), 204 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 319.2056, encontrada 319.2057.



**(S\*)-2-Butil-1-[(R\*)-(1-metoxietil)]-1H-indeno (5k).** Aceite amarillo. Rto. 87%.  $R_f = 0.34$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**2k**.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 7.37–7.24 (m, 3H), 7.19–7.09 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.06 (dq,  $J = 6.3, 3.6$  Hz, 1H), 3.82–3.77 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.68–2.50 (m, 2H), 1.75–1.59 (m, 2H), 1.51–1.38 (m, 2H), 1.00 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.79 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 153.3 (C), 145.4 (C), 144.5 (C), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 123.7 (CH), 122.6 (CH), 120.0 (CH), 79.1 (CH), 56.7 ( $\text{CH}_3$ ), 53.9 (CH), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 230 ( $\text{M}^+$ , 21), 128 (26), 59 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 231.1743, encontrada 231.1743.

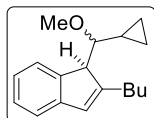


**2-Butil-1-[(1-metoxietil)]-1H-indeno (5k).** Aceite amarillo. Rto. 81%.  $R_f = 0.34$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido con r.d. = 1/1 a partir de (*E/Z* = 1/1)-**2k**. Aislado con r.d. = 1/1,5 siendo el diastereoisómero mayoritario (*R\**, *R\**).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.55 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, may), 7.29 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, min), 7.24–7.22 (m, 4H, may + min), 7.13–7.08 (m, 2H, may + min), 6.53 (s, 1H, min), 6.51 (s, 1H, may), 4.01 (dq,  $J = 6.3, 3.6$  Hz, 1H, min), 3.92 (dq,  $J = 6.3, 3.6$  Hz, 1H, may), 3.79 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, may), 3.75 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, min), 3.56 (s, 3H, may), 3.50 (s, 3H, min), 2.58–2.50 (m, 2H, min), 2.40–2.31 (m, 2H, may), 1.66–1.58 (m, 4H, may + min), 1.46–1.38 (m, 4H, may + min), 0.99–0.95 (m, 6H, may + min), 0.75 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, min), 0.65 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, may).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 153.3 (C), 151.0 (C), 145.52 (C), 145.48 (C), 144.5 (C), 144.1 (C), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 125.1 (CH), 123.9 (CH), 123.7 (CH), 122.6 (CH), 120.1 (CH), 119.9 (CH), 79.1 (CH), 77.4 (CH), 56.7 ( $\text{CH}_3$ ), 56.6 ( $\text{CH}_3$ ), 54.0 (CH), 53.9 (CH), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 230 ( $\text{M}^+$ , 21), 128 (26), 59 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 231.1743, encontrada 231.1743.

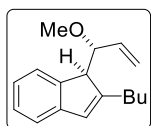


**(S\*)-2-Butil-1-[(R\*)-ciclopropil(metoxi)metil]-1H-indeno (5l).** Aceite rojizo. Rto. 88%.  $R_f = 0.33$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**2l**.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.40 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.32–7.23 (m, 2H), 7.15–7.07 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.77 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.19 (dd,  $J = 8.6, 3.0$  Hz, 1H), 2.70–2.50 (m, 2H), 1.78–1.56 (m, 2H), 1.57–1.38 (m, 2H), 1.00 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.92–0.73 (m, 1H), 0.63–0.44 (m, 1H), 0.41–0.29 (m, 1H), 0.26–0.17 (m, 1H), -0.20–(-0.25) (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 153.3 (C), 145.6 (C), 144.6 (C), 126.9 (CH),

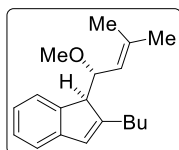
126.7 (CH), 123.5 (CH), 123.2 (CH), 120.1 (CH), 86.9 (CH), 57.4 (CH<sub>3</sub>), 54.7 (CH), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH), 11.5 (CH<sub>3</sub>), 4.0 (CH<sub>2</sub>), 1.4 (CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 256 (M<sup>+</sup>, <1), 128 (16), 85 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>ONa [(M+Na)<sup>+</sup>] 279.1719, encontrada 279.1720.



**2-Butil-1-(ciclopropil(metoxi)metil)-1H-indeno (5l)**. Aceite rojizo. Rto. 83%. *R<sub>f</sub>* = 0.33 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. ~1,6/1 a partir de (*E/Z* = 1,6/1)-**2l**. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.40 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.32–7.23 (m, 2H), 7.15–7.07 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.19 (dd, *J* = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 2.70–2.50 (m, 2H), 1.78–1.56 (m, 2H), 1.57–1.38 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.92–0.73 (m, 1H), 0.63–0.44 (m, 1H), 0.41–0.29 (m, 1H), 0.26–0.17 (m, 1H), -0.20–0.25 (m, 1H) **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 153.3 (C), 145.6 (C), 144.6 (C), 126.9 (CH), 126.7 (CH), 123.5 (CH), 123.2 (CH), 120.1 (CH), 86.9 (CH), 57.4 (CH<sub>3</sub>), 54.7 (CH), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), 11.5 (CH), 4.0 (CH<sub>2</sub>), 1.4 (CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 256 (M<sup>+</sup>, <1), 128 (16), 85 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>ONa [(M+Na)<sup>+</sup>] 279.1719, encontrada 279.1720.



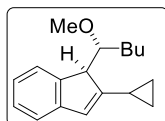
**(S\*)-2-Butil-1-((R\*)-1-metoxialil)-1H-indeno (5m)**. Aceite amarillo. Rto. 64%. *R<sub>f</sub>* = 0.13 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. = 3/1 a partir de (*E/Z* = 1/1)-**2m**. Datado el diastereoisómero (*S*<sup>\*</sup>, *R*<sup>\*</sup>). **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.26–7.11 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 3.15–5.03 (m, 3H), 4.14–4.11 (m, 1H), 3.77 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.47–2.38 (m, 2H), 1.67–1.61 (m, 2H), 1.47–1.42 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 150.4 (C), 145.3 (C), 144.1 (C), 134.0 (CH), 127.4 (CH), 126.8 (CH), 125.3 (CH), 123.8 (CH), 119.8 (CH), 118.6 (CH<sub>2</sub>), 83.4 (CH), 56.7 (CH<sub>3</sub>), 54.8 (CH), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 242 (M<sup>+</sup>, 22), 211 (100), 227 (11). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 243.1743, encontrada 243.1738.



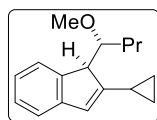
**(S\*)-2-Butil-1-((R\*)-1-metoxi-3-metilbut-2-en-1-il)-1H-indeno (5n)**. Aceite amarillo. Rto. 68%. *R<sub>f</sub>* = 0.18 (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. = 1,8/1 a partir de (*E/Z* = 1/2)-**2n**. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, min), 7.34–7.27 (m, 4H, may + min), 7.21–7.14 (m, 3H, may + min), 6.56 (s, 1H, may), 6.52 (s, 1H, min), 5.90 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, may), 5.20 (dd, *J* = 16.3, 9.5 Hz, 1H, may), 4.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, min), 4.45 (dd, *J* = 8.2, 4.8 Hz, 1H, min), 3.94 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, may), 3.80 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, min), 3.47 (s, 3H, min), 3.28 (s, 3H, may), 2.44–2.40 (m, 4H, may + min), 1.75–1.61 (m, 10H may + min), 1.48–1.43 (m, 4H may + min), 1.36 (s, 6H, may), 1.04–0.98 (m, 6H, may + min). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 153.5 (C, may + min), 151.1 (C, min), 146.3 (C, may), 145.5 (C, min), 144.8 (C, may), 144.4 (C, min), 139.4 (CH, may), 138.1 (C, may), 128.6 (CH, may), 127.1 (CH, may), 126.6 (CH, min), 126.0 (CH, may), 125.2 (CH, min), 124.2 (CH, min), 123.73 (CH, may), 123.71 (CH, min), 121.1 (CH, min), 120.0 (CH, may), 119.7 (CH, min), 77.7 (CH, min),



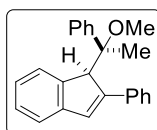
75.0 (CH, may), 56.02 (CH<sub>3</sub>, may), 56.00 (CH<sub>3</sub>, min), 54.4 (CH, min), 50.5 (CH, may), 31.0 (2 x CH<sub>2</sub>, may + min), 29.8 (CH<sub>2</sub>, min), 29.3 (CH<sub>2</sub>, may), 26.1 (CH<sub>3</sub>, may), 26.0 (CH<sub>3</sub>, may), 25.9 (CH<sub>3</sub>, min), 22.74 (CH<sub>2</sub>, min), 22.72 (CH<sub>2</sub>, may), 18.7 (CH<sub>3</sub>, min), 14.11 (CH<sub>3</sub>, min), 13.97 (CH<sub>3</sub>, may). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 270 (M<sup>+</sup>, 43), 181 (100).



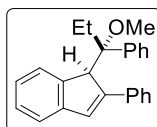
**(S\*)-2-Ciclopropil-1-((R\*)-1-metoxipentil)-1H-indeno (5o).** Aceite Amarillo. Rto. 87%.  $R_f = 0.28$  (hex/EtOAc, 40/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**2o**. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.29 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.20–7.19 (m, 2H), 7.11–7.07 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.86–3.80 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.91–1.86 (m, 1H), 1.42–1.39 (m, 2H), 1.18–1.16 (m, 3H), 0.90–0.7 (m, 7H), 0.60–0.57 (m, 1H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 156.3 (C), 145.4 (C), 144.3 (C), 126.8 (CH), 123.6 (CH), 122.5 (CH), 122.4 (CH), 120.1 (CH), 83.8 (CH), 57.5 (CH<sub>3</sub>), 53.7 (CH), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 11.1 (CH<sub>2</sub>), 10.1 (CH<sub>2</sub>), 9.1 (CH). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 256 (M<sup>+</sup>, 20), 101 (100), 69 (61); **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 257.1900, encontrada, 257.1903.



**(S\*)-2-Ciclopropil-1-((R\*)-1-metoxibutil)-1H-indeno (5p).** Aceite Amarillo. Rto. 84%.  $R_f = 0.20$  (hex/EtOAc, 40/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**2p**. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.729 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.21–7.19 (m, 2H), 7.11–7.06 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.86–3.82 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.92–1.87 (m, 1H), 1.44–1.39 (m, 2H), 1.20–1.16 (m, 1H), 0.95–0.91 (m, 2H), 0.80–0.76 (m, 5H), 0.60–0.55 (m, 1H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 156.3 (C), 145.4 (C), 144.3 (C), 126.8 (CH), 123.6 (CH), 122.5 (CH), 122.4 (CH), 120.1 (CH), 83.8 (CH), 57.5 (CH<sub>3</sub>), 53.7 (CH), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>2</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), 11.1 (CH<sub>2</sub>), 10.1 (CH<sub>2</sub>), 9.1 (CH). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 242 (M<sup>+</sup>, 21), 87 (100), 45 (51). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 243.1743, encontrada, 243.1744.

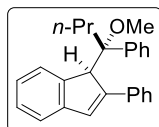


**(R\*)-1-[(R\*)-1-Metoxi-1-feniletíl]-2-fenil-1H-indeno (8a).** Aceite amarillo. Rto. 87%.  $R_f = 0.16$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*Z*)-**6a**. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.68–7.65 (m, 2H), 7.45–7.26 (m, 10H), 6.94–6.89 (m, 2H), 6.17 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.23 (s, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 151.6 (C), 144.9 (C), 143.7 (C), 143.3 (C), 138.9 (C), 131.3 (CH), 128.5 (2 x CH), 127.74 (2 x CH), 127.71 (2 x CH), 127.69 (2 x CH), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 125.8 (CH), 123.9 (CH), 120.5 (CH), 81.5 (C), 61.2 (CH<sub>3</sub>), 49.6 (CH), 17.3 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 326 (M<sup>+</sup>, <1), 191 (18), 135 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub> [(M+H)<sup>+</sup>(-CH<sub>4</sub>O)] 295.1481, encontrada 295.1479.

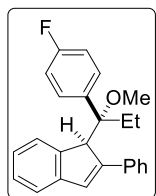


**(R\*)-1-[(S\*)-1-Metoxi-1-fenilpropil]-2-fenil-1H-indeno (8b).** Aceite Amarillo. Rto. 78%.  $R_f = 0.17$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. = 3/1 a partir de (*E*)-**6b**. Datado el diastereoisómero (*R\**,*S\**). **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.78 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.51–6.91 (m, 13H), 6.69 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.46 (dq,  $J = 14.7, 7.3$  Hz, 1H),

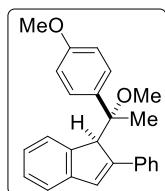
2.07 (dq,  $J = 14.7, 7.3$  Hz, 1H), 0.98 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 151.2 (C), 145.0 (C), 144.6 (C), 141.7 (C), 138.8 (C), 131.3 (CH), 127.8 (2  $\times$  CH), 127.5 (2  $\times$  CH), 127.2 (2  $\times$  CH), 127.0 (CH), 126.8 (2  $\times$  CH), 126.5 (CH), 126.3 (CH), 125.8 (CH), 124.2 (CH), 120.7 (CH), 84.1 (C), 57.5 ( $\text{CH}_3$ ), 49.7 (CH), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 8.2 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 340 ( $\text{M}^+$ , 26), 311 (100), 207 (97). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ONa}$  [( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ] 363.1719, encontrada 363.1720.



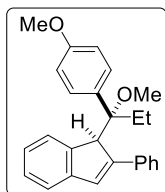
**( $R^*$ )-1-[( $S^*$ )-1-Metoxi-1-fenilbutil]-2-fenil-1H-indeno (8c).** Aceite amarillo. Rto. 61%.  $R_f = 0.18$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido con r.d. = 3/1 y aislado con r.d. >20/1 a partir de ( $E/Z = 8/1$ )-6c.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.77 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.32–7.23 (m, 11H), 6.92 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.46–2.36 (m, 1H), 2.00–1.90 (m, 1H), 1.45–1.37 (m, 2H), 1.03 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 151.2 (C), 145.1 (C), 144.6 (C), 141.8 (C), 138.8 (C), 131.2 (CH), 127.8 (2  $\times$  CH), 127.5 (2  $\times$  CH), 127.11 (2  $\times$  CH), 127.05 (CH), 126.8 (2  $\times$  CH), 126.5 (CH), 126.3 (CH), 125.8 (CH), 124.2 (CH), 120.7 (CH), 84.0 (C), 57.9 ( $\text{CH}_3$ ), 49.8 (CH), 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 16.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.8 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 354 ( $\text{M}^+$ , 8), 311 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ONa}$  [( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ] 377.1876, encontrada 377.1872.



**( $R^*$ )-1-[( $R^*$ )-(1-(4-Fluorofenil)-1-metoxipropil)]-2-fenil-1H-indeno (8d).** Aceite amarillo. Rto. 60%.  $R_f = 0.27$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido con r.d. = 5/1 y aislado con r.d. >20/1 a partir de ( $E/Z = 1/15$ )-6d.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.73 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.28–7.24 (m, 8H), 6.81–6.64 (m, 5H), 4.53 (s, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.40 (dq,  $J = 14.6, 7.3$  Hz, 1H), 2.00 (dq,  $J = 14.6, 7.3$  Hz, 1H), 0.93 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 161.7 (d,  $J = 244.6$  Hz, C), 151.0 (C), 145.1 (C), 144.3 (C), 138.7 (C), 137.3 (d,  $J = 3.2$  Hz, C), 131.3 (CH), 128.7 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2  $\times$  CH), 127.8 (2  $\times$  CH), 127.5 (2  $\times$  CH), 127.2 (CH), 126.4 (CH), 125.7 (CH), 124.3 (CH), 120.8 (CH), 113.5 (d,  $J = 21.0$  Hz, 2  $\times$  CH), 83.8 (C), 57.2 ( $\text{CH}_3$ ), 49.6 (CH), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 8.1 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 358 ( $\text{M}^+$ , 12), 329 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FONa}$  [( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ] 381.1625, encontrada 381.1623.

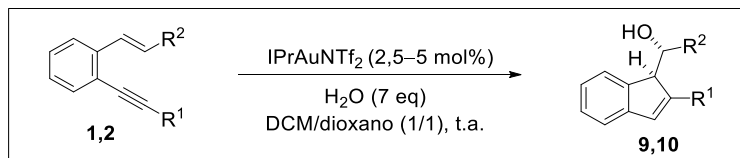


**( $R^*$ )-1-[( $R^*$ )-1-Metoxi-1-(4-metoxifenil)etil]-2-fenil-1H-indeno (8e).** Sólido blanco. Rto. 88%. P.f. = 102–104 °C. Obtenido con r.d. = 13/1 y aislado con r.d. >20/1 a partir de ( $Z$ )-6e.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.63–7.60 (m, 2H), 7.44–7.41 (m, 2H), 7.39–7.17 (m, 5H), 6.93–6.86 (m, 4H), 6.22 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 158.9 (C), 151.7 (C), 145.0 (C), 144.0 (C), 139.0 (C), 135.5 (C), 131.2 (CH), 128.9 (2  $\times$  CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 127.7 (2  $\times$  CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 125.9 (CH), 123.9 (CH), 120.5 (CH), 113.0 (2  $\times$  CH), 81.2 (C), 61.3 ( $\text{CH}_3$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 49.4 (CH), 17.3 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 356 ( $\text{M}^+$ , 2), 324 (100), 133 (45). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{O}_2$  [( $\text{M}+\text{H}^+(-\text{H}_2)$ )] 355.1693, encontrada 355.1693.



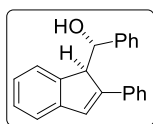
**(R\*)-1-[(R\*)-1-Metoxi-1-(4-metoxifenil)propil]-2-fenil-1H-indeno (8f):** Aceite amarillo. Rto. 90%.  $R_f = 0.14$  (hex/AcOEt, 10/1). Obtenido con r.d. = 8/1 y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E/Z* = 1/18)-**6f**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.78–7.76 (m, 1H), 7.45–7.35 (m, 5H), 7.23–7.18 (m, 2H), 7.10–7.07 (m, 1H), 6.75–6.72 (m, 2H), 6.58–6.54 (m, 3H), 4.53 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 1.97 (dq,  $J = 14.4$ , 7.1 Hz, 1H), 1.75 (dq,  $J = 14.4$ , 7.1 Hz, 1H), 0.92 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 158.1 (C), 149.3 (C), 145.1 (C), 144.7 (C), 139.3 (C), 132.9 (CH), 132.3 (C), 128.3 (2  $\times$  CH), 128.0 (2  $\times$  CH), 127.8 (2  $\times$  CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 124.1 (CH), 120.5 (CH), 111.6 (2  $\times$  CH), 83.4 (C), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 55.1 ( $\text{CH}_3$ ), 49.5 (CH), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 7.8 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 370 ( $\text{M}^+$ , 4), 341 (100), 323 (48). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$  [ $(\text{M}+\text{Na})^+$ ] 393.1825, encontrada 393.1817.

#### 1.4 Síntesis de los indenos hidroxifuncionalizados **9,10**.



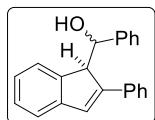
**Procedimiento general:** A una disolución de  $\text{IPrAuNTf}_2$  (0,007–0,015 mmol, 6–13 mg) en DCM/dioxano (1/1) (0,6 mL), se añade agua (7 eq., 2,1 mmol, 0,04 mL) y el correspondiente *o*-(alquín)estireno **1,2** (0,3 mmol) disuelto en la mezcla DCM/dioxano (0,4 mL). La reacción es agitada a t.a. hasta que el sustrato de partida se haya consumido totalmente, lo cual es determinado por GC-MS o por CCP. El crudo de reacción es filtrado por pipeta sobre sílica gel usando una mezcla de hexano/AcOEt como eluyente, y los disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/AcOEt como eluyente para obtener los correspondientes alcoholes **9,10**.

Los datos físicos y espectrocópicos de los productos hidroxifuncionalizados **9,10** obtenidos se muestran a continuación.

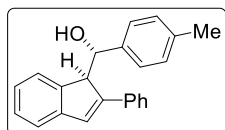


**(S\*)-Fenil-[(R\*)-2-fenil-1H-inden-1-il]metanol (9a).** Aceite blanquecino. Rto. 78%.  $R_f = 0.24$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**1a**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.65–7.63 (m, 2H), 7.45–7.25 (m, 10H), 7.15 (s, 1H), 6.98 (dt,  $J = 7.5$ , 1.1 Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H) 5.40–5.39 (m, 1H), 4.50–4.49 (m, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 148.6 (C), 145.4 (C), 142.6 (C), 142.1 (C), 135.3 (C), 129.4 (CH), 129.0 (2  $\times$  CH), 128.3 (2  $\times$  CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (2  $\times$  CH), 125.9 (2  $\times$  CH), 125.0 (CH), 124.7 (CH), 121.5 (CH), 72.6 (CH), 57.0 (CH). **EMBR**

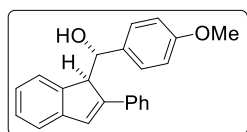
(EI)  $m/z$  (%) 298 ( $M^+$ , <1), 192 (100), 165 (38). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{22}H_{19}O$  [( $M+H$ ) $^+$ ] 299.1358, encontrada 299.1358.



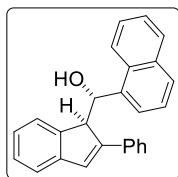
**Fenil-[( $R^*$ )-2-fenil-1*H*-inden-1-il]metanol (9a).** Aceite blanco. Rto. 68%.  $R_f$  = 0.34 (hex/AcOEt, 20/1). Obtenido y aislado con r.d. = 1/1 a partir de ( $E/Z$  = 1/1)-**1a**.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.87 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.59–6.93 (m, 24H), 6.86 (s, 1H), 6.70 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 6.57 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 5.42 (dd,  $J$  = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 5.37–5.25 (m, 1H), 4.56 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 4.51 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 148.5 (C), 147.4 (C), 145.3 (C), 144.7 (C), 143.8 (C), 142.5 (C), 142.1 (C), 139.7 (C), 136.1 (C), 135.2 (C), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.2 (CH), 127.8 (3 x CH), 127.6 (2 x CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 127.03 (CH), 127.01 (CH), 126.97 (CH), 126.4 (2 x CH), 125.8 (3 x CH), 124.9 (2 x CH), 124.62 (CH), 124.58 (CH), 121.0 (2 x CH), 75.6 (CH), 72.5 (CH), 56.8 (CH), 55.6 (CH). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 298 ( $M^+$ , <1), 192 (100), 165 (38). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{22}H_{19}O^+$  [( $M+H$ ) $^+$ ] 299.1358, encontrada 299.1358.



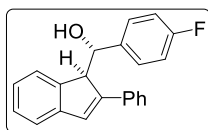
**( $S^*$ )-[( $R^*$ )-2-Fenil-1*H*-inden-1-il](*p*-tolil)metanol (9b).** Sólido blanco. Rto. 75%. P.f. = 156–158 °C. Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de ( $E$ )-**1b**.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.65 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.48–7.16 (m, 10H), 6.99 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.58 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 5.37 (dd,  $J$  = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 4.49 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.42 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 148.7 (C), 145.4 (C), 142.2 (C), 139.6 (C), 136.9 (C), 135.4 (C), 129.3 (CH), 129.02 (2 x CH), 128.98 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.1 (2 x CH), 125.8 (2 x CH), 125.0 (CH), 124.6 (CH), 121.4 (CH), 72.6 (CH), 57.0 (CH), 21.3 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 312 ( $M^+$ , <1), 192 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{23}H_{21}O$  [( $M+H$ ) $^+$ ] 313.1548, encontrada 313.1543.



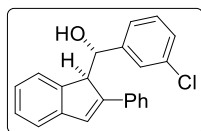
**( $S^*$ )-(4-Metoxifenil)[( $R^*$ )-2-fenil-1*H*-inden-1-il]metanol (9c).** Aceite Amarillo. Rto. 66%.  $R_f$  = 0.20 (hexano/AcOEt, 50/1). Obtenido con r.d. ~ 3,5/1 y aislado con r.d. = 4/1 a partir de ( $E$ )-**1c**; y obtenido y aislado con r.d. ~ 1/1,5 a partir de ( $E/Z$  = 1/8)-**1c**. Datado el diastereoisómero ( $S^*,R^*$ ).  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.69–7.66 (m, 2H), 7.49–6.95 (m, 10H), 6.67 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.68–6.50 (m, 1H), 5.38 (dd,  $J$  = 5.5, 2.5 Hz, 1H), 4.50 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.55 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 158.8 (C), 148.6 (C), 145.3 (C), 142.3 (C), 135.4 (C), 134.6 (C), 129.3 (CH), 129.0 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (2 x CH), 127.0 (2 x CH), 125.0 (CH), 124.6 (CH), 121.4 (CH), 113.6 (2 x CH), 72.5 (CH), 57.0 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 308 ( $M^+$ , <1), 288 (100), 165 (91). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{23}H_{21}O_2$  [( $M+H$ ) $^+$ ] 329.1497, encontrada 329.1495.



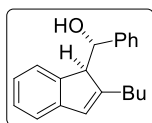
**(S\*)-(Naft-1-il)((R\*)-2-fenil-1H-inden-1-il)metanol (9d).** Sólido blanco. Rto. 79%. P.f. = 131–133 °C. Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-1d. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94–7.91 (m, 1H), 7.75–7.33 (m, 12H), 7.21 (s, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.65 (bs, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 149.4 (C), 145.2 (C), 142.1 (C), 137.5 (C), 135.7 (C), 133.8 (C), 130.0 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (2 × CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 126.2 (2 × CH), 125.9 (CH), 125.5 (CH), 125.2 (CH), 124.7 (CH), 124.3 (CH), 122.6 (CH), 121.3 (CH), 69.7 (CH), 55.7 (CH). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 348 (M<sup>+</sup>, <1), 228 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>ONa [(M+Na)<sup>+</sup>] 371.1406, encontrada 371.1408.



**(S\*)-(4-Fluorofenil)((R\*)-2-fenil-1H-inden-1-il)metanol (9f).** Sólido amarillo. Rto. 62%. P.f. = 125–127 °C. Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-1f. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.62 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.49–7.44 (m, 2H), 7.39–7.29 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 7.10–7.04 (m, 3H), 6.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.58 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 162.1 (d, *J* = 245.1 Hz, C), 184.4 (C), 145.2 (C), 142.1 (C), 138.1 (d, *J* = 3.0 Hz, C), 135.3 (C), 129.6 (CH), 129.0 (2 × CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (2 × CH), 124.8 (d, *J* = 5.7 Hz, 2 × CH), 121.5 (CH), 115.0 (d, *J* = 21.3 Hz, 2 × CH), 72.4 (CH), 56.9 (CH). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 348 (M<sup>+</sup>, <1), 331 (100). HRMS (ESI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F [(M+H)<sup>+</sup>(–H<sub>2</sub>O)] 299.1231, encontrada 299.1237.

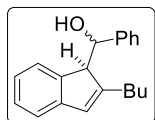


**(S\*)-(3-Clorofenil)((R\*)-2-fenil-1H-inden-1-il)metanol (9h).** Aceite Amarillo. Rto. 62%. *R<sub>f</sub>* = 0.20 (hexano/AcOEt, 50/1). Obtenido con r.d. ~ 3/1 y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E/Z* = 1/1)-1h. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.63–7.60 (m, 2H), 7.46–7.28 (m, 9H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 5.1, 2.8 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), la señal del –OH no aparece. <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 148.2 (C), 145.2 (C), 144.7 (C), 141.8 (C), 135.1 (C), 134.3 (C), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 129.1 (2 × CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (2 × CH), 126.2 (CH), 124.9 (CH), 124.8 (CH), 124.1 (CH), 121.6 (CH), 72.2 (CH), 56.7 (CH). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 332 (M<sup>+</sup>, <1), 315 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>Cl [(M+H)<sup>+</sup>(–H<sub>2</sub>O)] 315.0935, encontrada 315.0938.

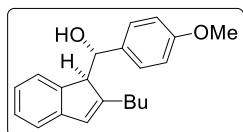


**(S\*)-[(S\*)-2-Butil-1H-inden-1-il](fenil)metanol (9k).** Sólido blanco. Rto. 77%. P.f. = 68–70 °C. Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-1k. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.42–7.19 (m, 7H), 6.93 (dt, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.86 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.64–2.43 (m, 2H), 1.71–1.61 (m, 2H), 1.48–1.45 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 151.4 (C), 145.8 (C), 142.7 (C), 141.6 (C), 128.3 (2 × CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 125.9 (2 ×

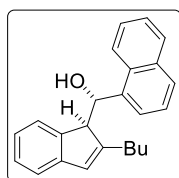
CH), 124.7 (CH), 123.6 (CH), 120.3 (CH), 72.4 (CH), 58.3 (CH), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** y **EMAR** no fueron obtenidos debido a descomposición.



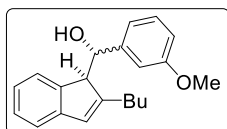
**(S\*)-2-Butil-1H-inden-1-il(fenil)metanol (9k)**. Sólido blanco. Rto. 77%. P.f. = 68–70 °C. Obtenido y aislado con r.d. = 1/1 a partir de (*E/Z* = 1/1)-**1k**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.46–7.25 (m, 6H), 7.16–7.13 (m, 10H), 6.98–6.97 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.36–5.34 (m, 1H), 5.24 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.59–2.49 (m, 4H), 2.46 (s, 1H), 1.76–1.50 (m, 9H), 1.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 151.4 (C), 151.3 (C), 145.8 (C), 145.2 (C), 143.8 (C), 142.6 (C), 141.7 (C), 141.6 (C), 128.2 (2 x CH), 127.92 (CH), 127.88 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 126.3 (2 x CH), 125.8 (2 x CH), 124.7 (CH), 124.4 (CH), 123.7 (CH), 123.6 (CH), 120.2 (CH), 119.9 (CH), 75.0 (CH), 72.4 (CH), 58.2 (CH), 57.5 (CH), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** y **EMAR** no fueron obtenidos debido a descomposición.



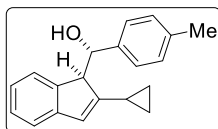
**(S\*)-[(S\*)-2-Butil-1H-inden-1-il](4-metoxifenil)metanol (9m)**. Aceite amarillo. Rto. 63%. *R<sub>f</sub>* = 0.26 (hexano/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**1m**; y obtenido y aislado con r.d. 2/1 a partir de (*E/Z* = 1/2)-**1m**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.36–7.24 (m, 4H), 6.99–6.96 (m, 3H), 6.65–6.61 (m, 2H), 5.33–5.30 (m, 1H), 3.89–3.84 (m, 4H), 2.59–2.49 (m, 2H), 1.69–1.61 (m, 3H), 1.49–1.46 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 158.8 (C), 151.5 (C), 145.8 (C), 141.9 (C), 134.7 (C), 128.0 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (2 x CH), 124.8 (CH), 123.6 (CH), 120.0 (CH), 113.6 (2 x CH), 72.3 (CH), 58.3 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** y **EMAR** no fueron obtenidos debido a descomposición.



**(S\*)-[(S\*)-2-Butil-1H-inden-1-il](naft-1-il)metanol (9n)**. Sólido blanco. Rto. 53%. P.f. = 81–83 °C. Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**1n**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.03–7.92 (m, 2H), 7.65–7.59 (m, 4H), 7.31–7.20 (m, 2H), 6.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.09–6.06 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 2.74–2.64 (m, 2H), 1.84–1.78 (m, 2H), 1.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.57–1.50 (m, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 151.4 (C), 145.9 (C), 141.4 (C), 137.7 (C), 133.9 (C), 130.0 (C), 129.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.4 (CH), 126.3 (CH), 125.7 (CH), 125.5 (CH), 125.4 (CH), 124.4 (CH), 123.5 (CH), 122.4 (CH), 120.3 (CH), 69.3 (CH), 57.0 (CH), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 328 (M<sup>+</sup>, <1), 308 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 327.1743, encontrada 327.1758.

**(S\*)-((S\*)-2-butyl-1H-inden-1-yl)(3-metoxifenil)metanol (9p).**Aceite Amarillo. Rto. 67%.  $R_f = 0.20$  (hexano/AcOEt, 50/1).Obtenido y aislado con r.d.  $\sim 1/1$  a partir de (*E/Z* = 1/1)-**1p**. **<sup>1</sup>H****RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.44 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.33

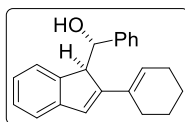
(t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.22–6.71 (m, 13H), 6.58–6.54 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.32–5.29 (m, 1H), 5.23–5.21 (m, 1H), 3.90 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.84 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 2.57–2.30 (m, 4H), 2.07–2.06 (m, 1H), 1.71–1.43 (m, 9H), 0.99 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.90 (t,  $J = 7.8$  Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 159.7 (C), 159.2 (C), 151.4 (C), 151.2 (C), 145.8 (C), 145.3 (C), 144.4 (C), 143.9 (C), 143.1 (C), 141.6 (C), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 128.03 (CH), 127.96 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 124.8 (CH), 124.5 (CH), 123.75 (CH), 123.66 (CH), 120.3 (CH), 120.0 (CH), 118.9 (CH), 118.2 (CH), 113.7 (CH), 112.9 (CH), 111.40 (CH), 111.37 (CH), 75.0 (CH), 72.3 (CH), 58.2 (CH), 57.4 (CH), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 308 (M<sup>+</sup>, <1), 291 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>2</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>] 331.1669, encontrada 331.1660.

**(S\*)-((S\*)-2-Ciclopropil-1H-inden-1-yl)(p-tolil)metanol (9s).**

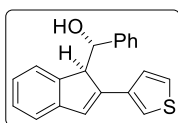
Sólido amarillo. Rto. 74%. P.f. = 93–95 °C. Obtenido y aislado

con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**1s**. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) 7.33 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.22–7.17 (m, 4H), 6.95–6.87 (m,

1H), 6.59 (d,  $J = 7.48$  Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.48–5.45 (m, 1H), 3.92 (d,  $J = 3.5$ , 1H), 2.40 (s, 3H), 1.68–1.63 (m, 1H), 1.53 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 0.95–0.89 (m, 2H), 0.72–0.70 (m, 2H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 153.8 (C), 145.7 (C), 142.0 (C), 139.8 (C), 136.9 (C), 129.0 (2 x CH), 127.4 (CH), 126.0 (2 x CH), 124.7 (CH), 124.2 (CH), 123.6 (CH), 120.3 (CH), 72.8 (CH), 59.9 (CH), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 10.6 (CH), 9.2 (CH<sub>2</sub>), 8.0 (CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 276 (M<sup>+</sup>, <1), 259 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub> [(M+H)<sup>+</sup>(-H<sub>2</sub>O)] 259.1481, encontrada 259.1484.

**(S\*)-[(S\*)-2-(Ciclohex-1-en-1-yl)-1H-inden-1-yl](fenil)metanol****(9t)**. Aceite amarillo. Rto. 70%.  $R_f = 0.24$  (hexano/AcOEt, 50/1).Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**1t**. **<sup>1</sup>H RMN** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.47–7.19 (m, 7H), 6.94 (dt,  $J = 7.4$ , 1.3 Hz,

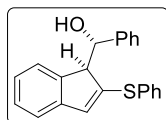
1H), 6.80 (s, 1H), 6.43–6.33 (m, 1H), 6.21 (bs, 1H), 5.50 (dd,  $J = 5.6$ , 2.7 Hz, 1H), 4.28 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 2.65–2.52 (m, 1H), 2.37–2.33 (m, 3H), 1.87–1.70 (m, 4H), 1.50 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 149.8 (C), 145.6 (C), 142.9 (C), 141.9 (C), 132.3 (C), 128.2 (2 x CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 126.5 (CH), 125.8 (2 x CH), 124.8 (CH), 124.2 (CH), 121.1 (CH), 73.7 (CH), 56.1 (CH), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 302 (M<sup>+</sup>, <1), 196 (100) **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ONa [(M+Na)<sup>+</sup>] 325.1563, encontrada 325.1563.

**(S\*)-Fenil[(R\*)-2-(tiofen-3-yl)-1H-inden-1-yl]metanol (9u)**. Sólido

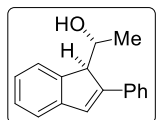
blanco. Rto. 75%. P.f. = 140–142 °C. Obtenido y aislado con r.d. &gt;20/1

a partir de (*E*)-**1u**. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.56–7.22(m, 10H), 7.13–6.98 (m, 2H), 6.59 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.53 (dd,  $J =$

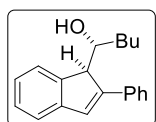
5.5, 2.6 Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.69 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 145.3 (C), 143.3 (C), 142.3 (C), 141.8 (C), 137.1 (C), 128.6 (CH), 128.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (CH), 125.8 ( $2 \times \text{CH}$ ), 124.8 (CH), 124.5 (CH), 121.5 (CH), 121.3 (CH), 73.2 (CH), 57.7 (CH). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 304 ( $\text{M}^+$ , <1), 198 (100), 165 (45). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{OS}$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ] 305.0995, encontrada 305.0997.



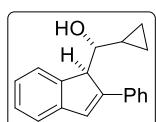
**( $S^*$ )-Fenil[( $S^*$ )-2-(feniltio)-1H-inden-1-il]metanol (9v).** Aceite amarillo. Rto. 60% (80% conversión).  $R_f = 0.23$  (hexano/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-1v.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.62–7.59 (m, 3H), 7.46–7.35 (m, 7H), 7.30–7.23 (m, 3H), 6.98 (ddd,  $J = 7.5, 5.5, 3.2$  Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.52 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.56 (dd,  $J = 5.5, 3.2$  Hz, 1H), 4.03 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 144.6 (C), 143.6 (C), 141.9 (C), 136.7 (CH), 133.7 (C), 132.6 (CH), 123.5 ( $2 \times \text{CH}$ ), 131.5 (C), 129.5 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.9 (CH), 128.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 125.8 ( $2 \times \text{CH}$ ), 124.6 (CH), 124.4 (CH), 120.4 (CH), 72.8 (CH), 59.0 (CH). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 330 ( $\text{M}^+$ , <1), 224 (78), 115 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{OS}$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ] 331.1151, encontrada 331.1148.



**( $R^*$ )-1-[( $R^*$ )-2-Fenil-1H-inden-1-il]etanol (10a).** Aceite rojizo. Rto. 70%.  $R_f = 0.24$  (hexano/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-2a.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.74–7.71 (m, 2H), 7.60–7.57 (m, 1H), 7.41–7.17 (m, 7H), 4.47–4.42 (m, 1H), 4.27 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 3.33 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 1.15 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 149.2 (C), 145.0 (C), 143.7 (C), 136.1 (C), 129.3 (CH), 128.9 ( $2 \times \text{CH}$ ), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 127.4 ( $2 \times \text{CH}$ ), 125.0 (CH), 124.2 (CH), 121.4 (CH), 69.0 (CH), 56.6 (CH), 20.5 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 236 ( $\text{M}^+$ , <1), 192 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ONa}$  [ $(\text{M}+\text{Na})^+$ ] 259.1093, encontrada 259.1091.



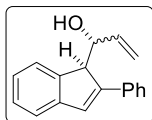
**( $R^*$ )-1-(( $R^*$ )-2-Fenil-1H-inden-1-il)pentan-1-ol (10c).** Aceite amarillo. Rto. 68%.  $R_f = 0.21$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-2c.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.59–7.52 (m, 3H), 7.46–7.40 (m, 3H), 7.35–7.30 (m, 2H), 7.22 (td,  $J = 7.40, 1.2$  Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.19–4.14 (m, 1H), 1.67–1.62 (m, 2H), 1.50–1.35 (m, 4H), 1.16 (s, 1H), 0.91 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 149.5 (C), 145.3 (C), 143.4 (C), 135.9 (C), 129.1 (CH), 128.9 ( $2 \times \text{CH}$ ), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 127.3 ( $2 \times \text{CH}$ ), 124.9 (CH), 124.4 (CH), 121.5 (CH), 72.7 (CH), 55.5 (CH), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 278 ( $\text{M}^+$ , <1), 261 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NaO}$  [ $(\text{M}+\text{Na})^+$ ] 301.1563, encontrada 301.1567.



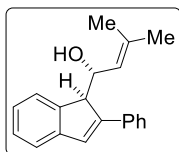
**( $R^*$ )-Ciclopropil(( $R^*$ )-2-fenil-1H-inden-1-il)metanol (10e).** Aceite amarillo. Rto. 65%.  $R_f = 0.21$  (hexano/AcOEt, 50/1). Obtenido con r.d. = 1,5/1 y aislado con r.d. >10/1 a partir de (*E*)-2d.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.71 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H),



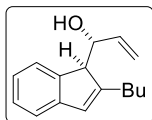
7.48–7.27 (m, 6H), 7.18 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.47 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 1.64 (s, 1H), 0.96–0.94 (m, 1H), 0.60 (d,  $J = 3.4$  Hz, 2H), 0.33 (dd,  $J = 15.1, 5.0$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)  $\delta$  149.2 (C), 145.3 (C), 143.7 (C), 135.9 (C), 129.0 (CH), 128.8 (2  $\times$  CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (2  $\times$  CH), 124.8 (CH), 124.6 (CH), 77.1 (CH), 55.8 (CH), 16.1 (CH), 4.3 ( $\text{CH}_2$ ), 2.9 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 262 ( $\text{M}^+$ , <1), 245 (100).



**1-(2-Fenil-1H-inden-1-il)prop-2-en-1-ol (10h).** Aceite amarillo. Rto. 34%.  $R_f = 0.25$  (hexano/AcOEt, 50/1). Obtenido con r.d. = 2/1 a partir de (*E*)-**2h** y con r.d. = 1/1,2 a partir de (*E/Z* = 1,6/1)-**2h**. Aislado con r.d. = 2/1, siendo el diastereoisómero mayoritario ( $R^*$ ,  $R^*$ ).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.82 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, may), 7.62–7.36 (m, 17H, may + min), 7.17 (s, 1H, min), 7.12 (s, 1H, may), 6.13 (ddd,  $J = 17.2, 10.6, 4.5$  Hz, 1H, min), 5.27–5.19 (m, 3H, may + min), 4.88–4.80 (m, 4H, may + min), 4.42 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, may), 4.32 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, min), 2.08 (s, 1H, may), 1.33 (s, 1H, min).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)  $\delta$  148.8 (C, min), 147.6 (C, may), 145.3 (C, min), 144.9 (C, may), 144.3 (C, may), 142.5 (C, min), 139.0 (C, may), 135.7 (CH, min), 135.6 (CH, may), 129.2 (CH, min), 128.94 (CH, may), 128.92 (2  $\times$  CH, may), 128.7 (2  $\times$  CH, min), 127.9 (CH, min), 127.72 (CH, min), 127.67 (CH, may), 137.3 (2  $\times$  CH, min), 127.2 (CH, may), 127.0 (2  $\times$  CH, may), 125.2 (CH, may), 124.9 (CH, may), 124.8 (CH, min), 124.5 (CH, min), 121.5 (CH, min), 121.2 (CH, may), 116.6 ( $\text{CH}_2$ , may), 115.2 ( $\text{CH}_2$ , min), 74.1 (CH, may), 72.6 (CH, min), 55.3 (CH, min), 54.9 (CH, may), un C aromático del min no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 248 ( $\text{M}^+$ , 32), 204 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ( $-\text{H}_2\text{O}$ )] 231.1168, encontrada 231.1172.

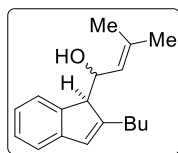


**( $R^*$ )-3-Metil-1-(( $R^*$ )-2-fenil-1H-inden-1-il)but-2-en-1-ol (10i).** Aceite amarillo. Rto. 64%.  $R_f = 0.22$  (hexano/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E/Z* = 1,3/1)-**2i**.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.67–7.65 (m, 2H), 7.42–7.25 (m, 9H), 6.16 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 5.38 (ddd,  $J = 15.5, 9.1, 0.8$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 1.33 (s, 6H), la señal del  $-\text{OH}$  no aparece.  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)  $\delta$  149.2 (C), 146.7 (C), 143.9 (C), 142.0 (CH), 135.4 (C), 128.6 (2  $\times$  CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (2  $\times$  CH), 126.8 (CH), 125.9 (CH), 125.4 (CH), 124.1 (CH), 121.2 (C), 70.9 (CH), 53.3 (CH), 29.8 ( $\text{CH}_3$ ), 29.7 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 276 ( $\text{M}^+$ , <1), 259 (100), 221 (24). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ( $-\text{H}_2\text{O}$ )] 259.1481, encontrada 259.1486.



**( $R^*$ )-1-(( $S^*$ )-2-Butil-1H-inden-1-il)prop-2-en-1-ol (10m).** Aceite amarillo. Rto. 54%.  $R_f = 0.18$  (hexano/AcOEt, 50/1). Obtenido con r.d. > 20/1 a partir de (*E/Z* = 1/4,5)-**2m** y con r.d. = 4/1 a partir de (*E/Z* = 1/1)-**2m**. Aislado con r.d. > 20/1.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.65 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.30–7.27 (m, 2H), 7.18–7.12 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.53–5.42 (m, 1H), 5.27–5.00 (m, 2H), 4.81–4.79 (m, 1H), 3.73 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 2.49–2.39 (m, 2H), 1.80 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 1.65–1.61 (m, 2H), 1.44–1.41 (m, 2H), 0.98 (t,  $J = 7.3$  Hz,

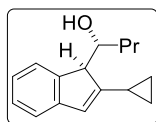
3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)  $\delta$  150.4 (C), 145.3 (C), 144.0 (C), 136.8 (CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 124.5 (CH), 124.0 (CH), 120.1 (CH), 116.6 ( $\text{CH}_2$ ), 73.7 (CH), 56.4 (CH), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 228 ( $\text{M}^+$ , 4), 172 (20), 129 (100).



**2-Butil-1H-inden-1-il)-3-metilbut-2-en-1-ol (10n).** Aceite amarillo.

Rto. 40%.  $R_f$  = 0.19 (hexano/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. = 2/1 a partir de (*E/Z* = 1/2)-**2n**.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.68 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, min), 7.30–7.27 (m, 4H, may + min), 7.18–7.13 (m, 3H, may + min), 6.52 (s, 2H, may + min), 6.06 (d,  $J$  = 15.5

Hz, 1H, may), 5.27 (dd,  $J$  = 15.5, 9.4 Hz, 1H, may), 5.01–4.98 (m, 1H, min), 4.71–4.68 (m, 1H, min), 3.87 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H, may), 3.73 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H, min), 2.42–2.35 (m, 4H, may + min), 1.77 (s, 3H, min), 1.66–1.55 (m, 8H, may + min), 1.51 (s, 3H, min), 1.40 (s, 6H, may), 0.98 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 6H, may + min), las señales del –OH no aparecen.  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)  $\delta$  153.6 (C, may), 151.1 (C, min), 146.3 (C, may), 145.7 (C, min), 144.9 (C, may), 144.3 (C, min), 142.1 (CH, may), 139.6 (C, min), 137.7 (C, may), 127.2 (CH, min), 127.0 (CH, may), 126.9 (CH, min), 125.9 (CH, may), 125.4 (CH, may), 124.7 (CH, min), 124.1 (CH, may), 123.8 (CH, may), 123.4 (CH, min), 120.03 (CH, may), 120.01 (CH, min), 71.0 (CH, may), 69.1 (CH, min), 56.3 (CH, min), 55.4 (CH, may), 31.0 ( $\text{CH}_2$ , min), 30.9 ( $\text{CH}_2$ , may), 30.1 ( $\text{CH}_2$ , may), 29.9 ( $\text{CH}_2$ , may), 29.2 ( $\text{CH}_2$ , min), 25.8 ( $\text{CH}_2$ , min), 22.74 ( $\text{CH}_2$ , min), 22.70 ( $\text{CH}_2$ , may), 18.6 ( $\text{CH}_3$ , min), 14.1 ( $\text{CH}_3$ , may). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 256 ( $\text{M}^+$ , <1), 239 (100), 241 (77). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (– $\text{H}_2\text{O}$ )] 239.1794, encontrada 239.1796.

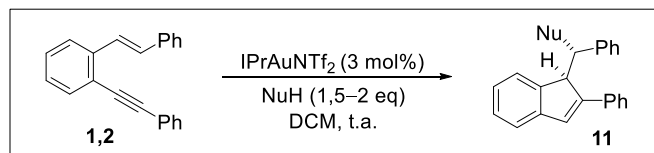


**(*R*\*)-1-((*S*\*)-2-Ciclopropil-1H-inden-1-il)butan-1-ol (10p).** Sólido

amarillo. Rto. 63%. P.f. = 98–100 °C. Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**2p**.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.40 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.28–7.23 (m, 2H), 7.15–7.09 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 4.38 (dd,

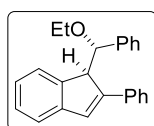
$J$  = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 3.66 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 1.75–1.47 (m, 5H), 1.37 (s, 1H), 1.00–0.95 (m, 5H), 0.75–0.71 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 154.5 (C), 145.7 (C), 142.9 (C), 127.2 (CH), 123.82 (CH), 123.77 (CH), 123.6 (CH), 120.7 (CH), 72.4 (CH), 58.6 (CH), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ), 20.0 ( $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 10.8 (CH), 9.4 ( $\text{CH}_2$ ), 8.1 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 228 ( $\text{M}^+$ , 16), 156 (100), 141 (85). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 229.1587, encontrada 229.1591.

## 1.5 Síntesis de los indenos alcoxfuncionalizados 11.

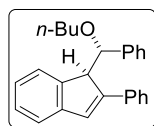


*Procedimiento general:* A una disolución de IPrAuNTf<sub>2</sub> (0,009 mmol, 8 mg) en DCM (0,5 mL), se añade el NuH (1,5–2 eq.) y el *o*-(alquínil)estireno (*E*)-**1a** (0,3 mmol) disuelto en DCM (0,5 mL). La reacción es agitada a t.a. hasta que el sustrato de partida se haya consumido totalmente, lo cual es determinado por GC-MS. El crudo de reacción es filtrado por pipeta sobre sílica gel usando hexano como eluyente, y los disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/AcOEt como eluyente para obtener los correspondientes alcoxi-indenos **11**.

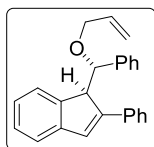
Los datos físicos y espectrocópicos de los indenos alcoxi-funcionalizados **11** resultantes se muestran a continuación.



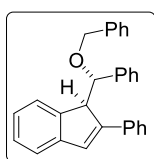
**(*R*<sup>\*</sup>)-1-[(*S*<sup>\*</sup>)-Etoxi(fenil)metil]-2-fenil-1*H*-indeno (**11a**).** Aceite blanquecino. Rto. 91%.  $R_f = 0.37$  (hexano/AcOEt, 50/1). Obtenido aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**1a**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.63 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.48–7.09 (m, 13H), 4.93 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.43 (dq,  $J = 9.0, 7.0$  Hz, 1H), 3.25 (dq,  $J = 9.0, 7.0$  Hz, 1H), 1.06 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 149.3 (C), 144.8 (C), 144.3 (C), 140.5 (C), 136.7 (C), 129.2 (CH), 128.3 (2 × CH), 127.8 (2 × CH), 127.4 (2 × CH), 127.2 (CH), 127.14 (CH), 117.10 (CH), 127.0 (2 × CH), 124.8 (CH), 124.3 (CH), 121.0 (CH), 81.8 (CH), 65.0 (CH), 56.1 (CH<sub>2</sub>), 15.1 (CH<sub>3</sub>). EMBR (EI)  $m/z$  (%) 326 (M<sup>+</sup>, 24), 135 (100). EMAR (ESI) calcd. para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 327.1743, encontrada 327.1744.



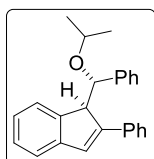
**(*R*<sup>\*</sup>)-1-[(*S*<sup>\*</sup>)-Butoxi(fenil)metil]-2-fenil-1*H*-indeno (**11b**).** Aceite amarillo. Rto. 86%.  $R_f = 0.25$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**1a**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.60 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.44–7.14 (m, 12H), 7.03 (s, 1H), 4.90 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 3.33 (dt,  $J = 9.4, 6.3$  Hz, 1H), 3.15 (dt,  $J = 9.4, 6.3$  Hz, 1H), 1.41–1.27 (m, 4H), 0.86 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 149.4 (C), 144.9 (C), 144.4 (C), 140.3 (C), 136.8 (C), 129.3 (CH), 128.3 (2 × CH), 127.7 (2 × CH), 127.5 (2 × CH), 127.2 (CH), 127.1 (4 × CH), 124.8 (CH), 124.3 (CH), 121.0 (CH), 82.4 (CH), 69.4 (CH<sub>2</sub>), 56.2 (CH), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>). EMBR (EI)  $m/z$  (%) 354 (M<sup>+</sup>, 38), 163 (85), 107 (100). EMAR (ESI) calcd. para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>NaO [(M+Na)<sup>+</sup>] 377.1876, encontrada 377.1873.



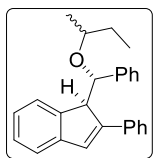
**(*R*<sup>\*</sup>)-1-[(*S*<sup>\*</sup>)-(Aliloxi)(fenil)metil]-2-fenil-1*H*-indeno (11c).** Aceite amarillo. Rto. 82%.  $R_f = 0.38$  (hexano/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. = 20/1 a partir de (*E*)-**1a**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.64 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.47–7.18 (m, 12H), 7.09 (s, 1H), 5.69 (ddd,  $J = 22.1, 10.6, 5.4$  Hz, 1H), 5.12–5.00 (m, 3H), 4.51 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J = 13.1, 10.6$  Hz, 1H), 3.73 (dd,  $J = 13.1, 5.4$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 149.2 (C), 144.8 (C), 144.0 (C), 139.9 (C), 136.6 (C), 134.7 (CH), 129.3 (CH), 128.4 (2 × CH), 127.8 (2 × CH), 127.4 (2 × CH), 127.3 (CH), 127.24 (CH), 127.21 (CH), 127.0 (2 × CH), 124.8 (CH), 124.4 (CH), 121.1 (CH), 116.4 (CH<sub>2</sub>), 81.0 (CH), 70.2 (CH), 56.1 (CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 338 (M<sup>+</sup>, 7), 147 (100), 105 (69). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 339.1743, encontrada 339.1748.



**(*R*<sup>\*</sup>)-1-[(*S*<sup>\*</sup>)-(Benciloxi)(fenil)metil]-2-fenil-1*H*-indeno (11d).** Aceite amarillo. Rto. 71%.  $R_f = 0.30$  (hexano/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**1a**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.63 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.44–7.21 (m, 17H), 7.09 (s, 1H), 5.10 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.54 (dd,  $J = 11.9, 4.1$  Hz, 2H), 4.29 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 149.2 (C), 144.8 (C), 144.1 (C), 139.5 (C), 138.4 (C), 136.7 (C), 129.5 (CH), 128.4 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 127.8 (2 × CH), 127.44 (3 × CH), 127.41 (3 × CH), 127.3 (CH), 127.2 (2 × CH), 127.1 (CH), 124.8 (CH), 124.4 (CH), 121.1 (CH), 81.9 (CH), 71.1 (CH), 56.1 (CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 388 (M<sup>+</sup>, 11), 282 (14), 191 (62), 91 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>ONa [(M+Na)<sup>+</sup>] 411.1719, encontrada 411.1717.

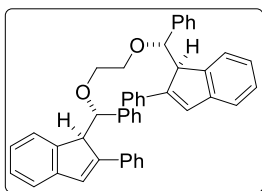


**(*R*<sup>\*</sup>)-1-[(*S*<sup>\*</sup>)-(Isopropoxi)(fenil)metil]-2-fenil-1*H*-indeno (11e).** Aceite blanquecino. Rto. 80%.  $R_f = 0.11$  (hexano/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. = 20/1 a partir de (*E*)-**1a**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.63 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.46–7.27 (m, 10H), 7.14–7.02 (m, 3H), 5.03 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 3.37 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 1.01 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 149.3 (C), 144.9 (C), 144.4 (C), 141.4 (C), 136.7 (C), 129.2 (CH), 128.4 (2 × CH), 127.7 (2 × CH), 127.4 (2 × CH), 127.14 (CH), 127.10 (2 × CH), 127.07 (CH), 127.0 (CH), 124.9 (CH), 124.2 (CH), 120.9 (CH), 79.3 (CH), 70.1 (CH), 55.4 (CH), 23.1 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 340 (M<sup>+</sup>, 9), 191 (26), 149 (46), 107 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 341.1900, encontrada 341.1912.



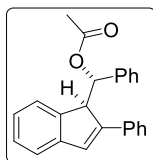
**(*R*<sup>\*</sup>)-1-[(*S*<sup>\*</sup>)-*sec*-Butoxi(fenil)metil]-2-fenil-1*H*-indeno (11f).** Sólido blanquecino. Rto. 73%. P.f. = 102–104 °C. Obtenido con r.d. = 1,1/1 (trazas de los otros dos diastereoisómeros) a partir de (*E*)-**1a**. Aislado con r.d. ~1/1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.61–7.54 (m, 4H), 7.40–7.33 (m, 16H), 7.19–7.12 (m, 6H), 6.98–6.91 (m, 4H), 5.02–4.98 (m, 2H), 4.40–4.36 (m, 2H), 3.16–3.06 (m, 2H), 1.42–1.19 (m, 4H), 0.87–0.83 (m, 6H), 0.72–0.68 (m, 6H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 149.4 (C), 149.0 (C), 145.0 (C), 144.8 (C), 144.6 (C), 144.4 (C), 142.2 (C), 140.7 (C), 136.9 (C), 136.6 (C), 129.41 (CH),

129.38 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 127.53 (2 x CH), 127.50 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 127.04 (2 x CH), 127.02 (CH), 126.97 (CH), 124.9 (CH), 124.8 (CH), 124.2 (CH), 120.92 (CH), 120.88 (CH), 79.5 (CH), 76.7 (CH), 76.0 (CH), 74.0 (CH), 56.7 (CH), 56.5 (CH), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 9.8 (CH<sub>3</sub>), 9.6 (CH<sub>3</sub>), dos CH aromáticos no aparecen debido al solapamiento. **EMBR** (EI) *m/z* (%) 354 (M<sup>+</sup>, 8), 191 (20), 163 (38), 107 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>NaO [(M+Na)<sup>+</sup>] 377.1876, encontrada 377.1881.



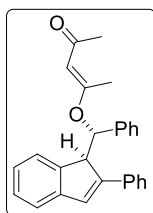
**1-((S\*)-Fenil((R\*)-2-fenil-1H-inden-1-il)metoxi)-2-((S\*)-fenil((S\*)-2-fenil-1H-inden-1-il)metoxi)etano (11'g).**

Sólido blanco. Rto. 54%. P.f. = 191–193 °C. Obtenido con r.d. = 10/1 (referido a **11g**) a partir de (*E*)-**1a**. Aislado con r.d. = 8/1. Datado el dímero **11'g**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.40–7.37 (m, 5H), 7.31–7.26 (m, 10H), 7.18–7.05 (m, 10H), 6.97–6.89 (m, 6H), 4.67 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 4.28 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 3.21–3.16 (m, 2H), 2.97–2.92 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 149.3 (C), 144.9 (C), 144.2 (C), 140.2 (C), 136.7 (C), 129.4 (CH), 128.4 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 127.2 (CH), 127.1 (4 x CH), 125.1 (CH), 124.4 (CH), 121.0 (CH), 82.2 (CH), 69.0 (CH), 56.3 (CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 622 (M<sup>+</sup>, 100), 325 (21), 311 (35). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>46</sub>H<sub>38</sub>NaO<sub>2</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>] 645.2764, encontrada 645.2769.



**Acetato de (S\*)-fenil((R\*)-(2-fenil-1H-inden-1-il)metilo (11h).**

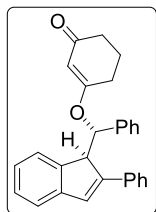
Sólido blanco. Rto. 80%. P.f. = 165–167 °C. Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**1a**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.57–7.37 (m, 12H), 7.08–7.04 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 169.9 (C), 148.4 (C), 144.7 (C), 143.1 (C), 137.5 (C), 136.5 (C), 130.0 (CH), 128.5 (2 x CH), 127.7 (4 x CH), 127.5 (CH), 127.3 (2 x CH), 126.4 (2 x CH), 124.7 (CH), 124.5 (CH), 121.2 (CH), 75.9 (CH), 54.3 (CH), 21.0 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 340 (M<sup>+</sup>, 11), 280 (100), 192 (46), 107 (40). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>] 363.1356, encontrada 363.1356.



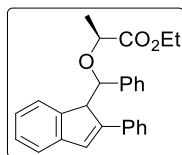
**(3E)-4{(S\*)-Fenil((R\*)-2-fenil-1H-inden-1-il)metoxi}pent-3-en-2-ona (11i).**

Aceite amarillo. Rto. 51%. *R<sub>f</sub>* = 0.16 (hexano/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. = 10/1 a partir de (*E*)-**1a**. Datado el diastereoisómero mayoritario. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.52–7.12 (m, 13H), 7.00–6.97 (m, 2H), 5.63 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.57 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 197.0 (C), 170.3 (C), 148.3 (C), 144.8 (C), 143.0 (C), 137.0 (C), 136.2 (C), 130.1 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (2 x CH), 126.2 (2 x CH), 124.7 (CH), 124.5 (CH), 121.3 (CH), 102.0 (CH), 80.1 (CH), 55.0 (CH), 32.0 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%)

429 ( $M^+$ , 14), 280 (100), 207 (79). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{27}H_{24}O_2Na$  [ $(M+Na)^+$ ] 403.1669, encontrada 403.1677.

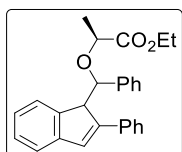


**3-((*S*<sup>\*</sup>)-Fenil[(*R*<sup>\*</sup>)-2-fenil-1*H*-inden-1-il]metoxi)ciclohex-2-enona (11j).** Sólido amarillo. Rto. 86%. P.f. = 160–162 °C. Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-1a. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.51 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.41 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.36–7.31 (m, 3H), 7.22–7.17 (m, 4H), 7.09 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.96–6.94 (m, 3H), 5.66 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.57 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 2.35–2.22 (m, 4H), 1.96–1.89 (m, 2H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 199.4 (C), 176.3 (C), 148.1 (C), 144.7 (C), 142.5 (C), 136.3 (C), 136.0 (C), 129.9 (CH), 128.4 (2 × CH), 127.9 (CH), 127.8 (2 × CH), 127.53 (CH), 127.48 (CH), 127.2 (2 × CH), 126.1 (2 × CH), 124.6 (CH), 124.4 (CH), 121.2 (CH), 104.7 (CH), 80.7 (CH), 54.6 (CH), 36.5 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 392 ( $M^+$ , 49), 301 (71), 281 (71), 207 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{28}H_{25}O_2$  [ $(M+H)^+$ ] 393.1776, encontrada 393.1774.



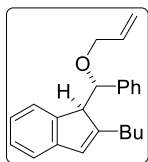
**(2*S*<sup>\*</sup>)-2-(Fenil(2-fenil-1*H*-inden-1-il)metoxi)propanoato de etilo (11k).** Sólido blanco. Rto. 70%.  $R_f = 0.15$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido con r.d. = 1,4/1 y aislado con r.d. = 20/1 a partir de (*E*)-1a.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.54–7.50 (m, 2H), 7.39–7.22 (m, 10H), 7.10–7.04 (m, 3H), 4.97 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 3.89 (dtt,  $J = 10.7, 7.1, 3.6$  Hz, 2H), 3.75 (c,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 1.16 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.03 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 172.7 (C), 148.8 (C), 144.7 (C), 144.1 (C), 140.2 (C), 136.3 (C), 129.6 (CH), 128.6 (2 × CH), 127.8 (2 × CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (4 × CH), 125.1 (CH), 124.5 (CH), 121.1 (CH), 81.9 (CH), 74.6 (CH), 60.6 (CH<sub>2</sub>), 56.1 (CH), 17.8 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), un CH aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 398 ( $M^+$ , 4), 207 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{27}H_{26}NaO_3$  [ $(M+Na)^+$ ] 421.1774, encontrada 421.1773.

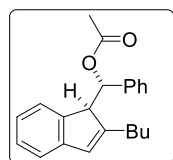


**(2*S*<sup>\*</sup>)-2-(Fenil(2-fenil-1*H*-inden-1-il)metoxi)propanoato de etilo (diast-11k).** Sólido blanco.  $R_f = 0.13$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido con r.d. = 1/1,4 y aislado con r.d. = 4/1 a partir de (*E*)-1a. Dado el diastereoisómero mayoritario.

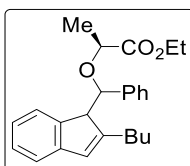
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.63–7.59 (m, 4H), 7.35–7.22 (m, 6H), 7.07–7.05 (m, 2H), 6.87–6.78 (m, 3H), 5.13 (m, 6H), 4.69 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 4.21–4.11 (m, 2H), 3.80 (c,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.29–1.24 (s, 6H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 173.4 (C), 149.2 (C), 144.5 (C), 144.3 (C), 137.7 (C), 137.2 (C), 130.0 (CH), 129.0 (CH), 127.9 (2 × CH), 127.8 (2 × CH), 127.5 (CH), 127.3 (4 × CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 124.6 (CH), 120.9 (CH), 83.0 (CH), 72.4 (CH), 60.7 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (CH), 18.7 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 398 ( $M^+$ , 4), 207 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{27}H_{26}NaO_3$  [ $(M+Na)^+$ ] 421.1774, encontrada 421.1773.



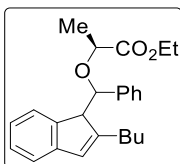
**(S\*)-1-((S\*)-(Aliloxi)(fenil)metil)-2-butil-1H-indeno (11l).** Aceite amarillo. Rto. 84%.  $R_f = 0.18$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**1k**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.30–7.15 (m, 8H), 7.13–7.04 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.00–5.87 (m, 1H), 5.32–5.16 (m, 1H), 5.18 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 4.75 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.06–3.88 (m, 2H), 3.84 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 2.35–2.25 (m, 2H), 1.55–1.49 (m, 2H), 1.34–1.29 (m, 2H), 0.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 151.8 (C), 145.1 (C), 144.4 (C), 139.6 (C), 135.0 (CH), 127.92 (CH), 127.88 (2 x CH), 127.6 (CH), 127.3 (2 x CH), 126.9 (CH), 124.5 (CH), 123.5 (CH), 119.9 (CH), 116.5 ( $\text{CH}_2$ ), 82.4 (CH), 69.9 (CH), 56.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 318 ( $\text{M}^+$ , 2), 147 (100), 105 (63). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NaO}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  341.1876, encontrada 341.1876.



**Acetato de (S\*)-((S\*)-2-Butil-1H-inden-1-il)(fenil)metilo (11m).** Sólido amarillo. Rto. 71%. P.f. = 101–103 °C. Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**1k**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.30–7.28 (m, 3H), 7.22–7.18 (m, 4H), 7.04–7.02 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.39 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 3.87 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 2.48–2.40 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.62–1.55 (m, 2H), 1.47–1.33 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170.0 (C), 150.7 (C), 145.2 (C), 142.9 (C), 138.2 (C), 128.4 (CH), 128.1 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.2 (2 x CH), 126.4 (CH), 124.2 (CH), 123.7 (CH), 120.1 (CH), 75.3 (CH), 55.6 (CH), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 320 ( $\text{M}^+$ , 2), 260 (100), 107 (78). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NaO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  343.1669, encontrada 343.1667.

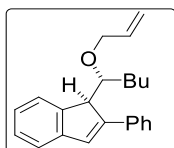


**(2S\*)-2-((2-Butil-1H-inden-1-il)(fenil)metoxi)propanoato de etilo (11n).** Aceite amarillo claro. Rto. 69%.  $R_f = 0.12$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido con r.d. = 1,5/1 y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**1k**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.49 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.17–7.13 (m, 4H), 7.08–7.04 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 4.93 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.26–4.14 (m, 2H), 3.98 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.91 (c,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.39 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 1.63–1.41 (m, 5H), 1.32–1.23 (m, 5H), 0.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 173.4 (C), 152.0 (C), 145.0 (C), 144.2 (C), 138.2 (C), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 126.8 (CH), 124.4 (CH), 123.5 (CH), 119.8 (CH), 83.1 ( $\text{CH}_2$ ), 72.4 (CH), 60.8 (CH), 56.7 (CH), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 19.0 ( $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 378 ( $\text{M}^+$ , <1), 260 (52), 218 (90), 207 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NaO}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  401.2087, encontrada 401.2095.

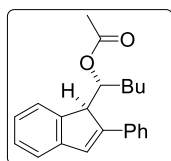


**(2S\*)-2-((2-Butil-1H-inden-1-il)(fenil)metoxi)propanoato de etilo (diast-11n).** Aceite amarillo claro. Rto. 74%.  $R_f = 0.12$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido con r.d. = 1/1,5 y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**1k**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.48 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.20–7.07 (m, 8H), 6.40 (s, 1H), 4.67 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.04–3.94

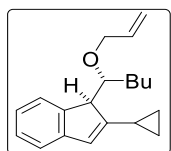
(m, 3H), 3.86 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 2.27–2.19 (m, 1H), 2.15–2.06 (m, 1H), 1.41–1.27 (m, 5H), 1.25–1.22 (m, 2H), 1.14 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.86 14 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 173.0 (C), 151.7 (C), 144.9 (C), 144.7 (C), 139.2 (C), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.72 (2 x CH), 127.67 (2 x CH), 126.9 (CH), 124.7 (CH), 123.6 (CH), 119.9 (CH), 83.2 ( $\text{CH}_2$ ), 73.9 (CH), 60.8 (CH), 56.7 (CH), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 378 ( $\text{M}^+$ , <1), 260 (26), 218 (31), 207 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NaO}_3$  [ $(\text{M}+\text{Na})^+$ ] 401.2087, found 401.2094.



**( $R^*$ )-1-(( $R^*$ )-1-(Aliloxi)pentil)-2-fenil-1H-indeno (11o).** Aceite amarillo. Rto. 72%.  $R_f = 0.14$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-2c.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.60–7.50 (m, 2H), 7.48 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.42–7.37 (m, 3H), 7.32–7.29 (m, 2H), 7.23–7.18 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.81–5.75 (m, 1H), 5.13–5.07 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.12–3.89 (m, 3H), 1.54–1.36 (m, 2H), 1.28–1.21 (m, 4H), 0.82 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 150.4 (C), 145.0 (C), 144.9 (C), 136.8 (C), 125.2 (CH), 129.0 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 124.8 (CH), 123.7 (CH), 121.2 (CH), 116.9 ( $\text{CH}_2$ ), 80.5 ( $\text{CH}_2$ ), 71.1 (CH), 53.0 (CH), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), un CH aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 318 ( $\text{M}^+$ , 23), 191 (100), 127 (67), 85 (66). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NaO}$  [ $(\text{M}+\text{Na})^+$ ] 341.1876, encontrada 341.1882.



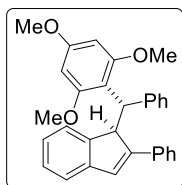
**Acetato de ( $R^*$ )-1-(( $R^*$ )-2-fenil-1H-inden-1-il)pentilo (11p).** Aceite amarillo. Rto. 72%.  $R_f = 0.24$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-2c.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.56 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.48–7.41 (m, 2H), 7.38–7.36 (m, 3H), 7.33–7.24 (m, 2H), 7.22–7.19 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.42 (d,  $J = 9.5, 3.0$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.15–1.12 (m, 1H), 1.10–1.04 (m, 5H), 0.74 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170.9 (C), 149.6 (C), 144.5 (C), 144.0 (C), 137.2 (C), 130.0 (CH), 128.4 (2 x CH), 127.52 (3 x CH), 127.48 (CH), 125.2 (CH), 123.7 (CH), 121.2 (CH), 75.4 (CH), 53.1 (CH), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 320 ( $\text{M}^+$ , 8), 260 (100), 204 (78), 43 (64). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NaO}_2$  [ $(\text{M}+\text{Na})^+$ ] 343.1669, encontrada 343.1670.



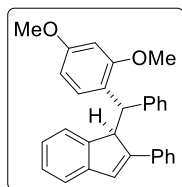
**( $S^*$ )-1-(( $R^*$ )-1-(Aliloxi)hexil)-2-ciclopropil-1H-indeno (11q).** Aceite amarillo. Rto. 82%.  $R_f = 0.30$  (hexane/EtOAc, 40/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-2o.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.27–7.24 (m, 1H), 7.20–7.18 (m, 2H), 7.09–7.04 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.03 (ddt,  $J = 16.3, 11.2, 5.6$  Hz, 1H), 5.36 (dd,  $J = 16.3, 1.3$  Hz, 1H), 5.22 (dd,  $J = 11.2, 1.3$  Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J = 12.7, 5.6$  Hz, 1H), 4.16 (dd,  $J = 12.7, 5.6$  Hz, 1H), 3.99 (dt,  $J = 9.1, 3.0$  Hz, 1H), 3.83 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 1.96–1.90 (m, 1H), 1.44–1.38 (m, 2H), 1.18–1.12 (m, 3H), 0.91–0.75 (m, 7H), 0.58–0.53 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 156.3 (C), 145.3 (C), 144.4 (C), 135.5 (CH), 126.8 (CH),



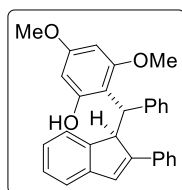
123.6 (CH), 122.5 (2 x CH), 120.0 (CH), 116.8 (CH<sub>2</sub>), 81.2 (CH<sub>2</sub>), 70.6 (CH), 54.4 (CH), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 11.2 (CH), 10.2 (CH<sub>2</sub>), 9.0 (CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 282 (M<sup>+</sup>, 18), 127 (92), 85 (100), 41 (55). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 283.2056, encontrada 283.2055.



**(R\*)-1-[(S\*)-(2,4,6-Trimetoxifenil)(fenil)metil]-2-fenil-1H-indeno (12a)**. Sólido amarillo. Rto. 84%. P.f. = 158–160 °C. Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**1a** <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.42–7.40 (m, 3H), 7.37–7.11 (m, 9H), 6.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.40 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 159.7 (C), 159.5 (C), 152.8 (C), 148.7 (C), 144.0 (C), 142.9 (C), 137.6 (C), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (2 × CH), 127.6 (2 × CH), 127.3 (2 × CH), 126.1 (CH), 1260 (CH), 125.6 (CH), 124.5 (CH), 124.0 (CH), 120.5 (CH), 111.2 (2 × C), 90.4 (2 × CH), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 55.2 (2 × CH<sub>3</sub>), 52.6 (CH), 43.4 (CH), un CH aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI) *m/z* (%) 448 (M<sup>+</sup>, 42), 281 (57), 257 (49), 207 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 449.2111, encontrada 449.2110.

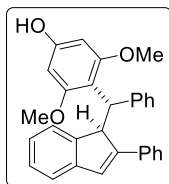


**(R\*)-1-[(S\*)-(2,4-Dimetoxifenil)(fenil)metil]-2-fenil-1H-indeno (12b)**. Aceite anaranjado. Rto. 76%. *R<sub>f</sub>* = 0.26 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido con r.d. = 8/1 y aislado con r.d. ~ 11/1 a partir de (*E*)-**1a**. Datado el diastereoisómero mayoritario con trazas de 1,3-dimetoxibenceno. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.42–7.25 (m, 12H), 6.81 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.16–6.11 (m, 2H), 6.02 (d, *J* = 7.6, Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.12 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 159.2 (C), 158.1 (C), 151.4 (C), 146.0 (C), 145.3 (C), 143.3 (C), 136.5 (C), 129.5 (CH), 129.0 (2 × CH), 128.33 (2 × CH), 128.28 (2 × CH), 127.9 (CH), 127.3 (2 × CH), 127.0 (2 × CH), 126.2 (CH), 124.7 (CH), 124.3 (CH), 121.1 (CH), 119.6 (C), 103.1 (CH), 97.9 (CH), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 55.0 (CH<sub>3</sub>), 54.5 (CH), 41.2 (CH). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 418 (M<sup>+</sup>, 58), 227 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>] 441.1825, encontrada 441.1826.

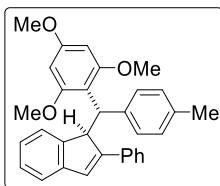


**3,5-Dimetoxi-2-[(S\*)-fenil[(R\*)-2-fenil-1H-inden-1-il]metil]fenol (12c)**. Aceite blanquecino. Rto. 45%. *R<sub>f</sub>* = 0.28 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de regioisómeros (**12c/12'c** ~ 2/1) a partir de (*E*)-**1a**. Aislado el regioisómero mayoritario **12c**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.35–7.08 (m, 12H), 6.94 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.31 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 159.7 (C), 159.2 (C), 157.0 (C), 152.2 (C), 145.8 (C), 145.5 (C), 140.7 (C), 136.4 (C), 128.8 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 128.0 (CH), 127.4 (2 × CH), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 125.1 (CH), 124.1 (CH), 121.9 (CH), 106.0 (C), 93.9 (CH), 90.9 (CH), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 55.0 (CH<sub>3</sub>), 52.7 (CH), 40.6 (CH), un CH aromático no aparece debido al

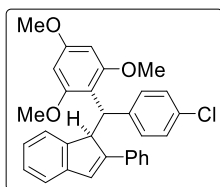
solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 434 ( $M^+$ , 100), 243 (82). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{30}H_{27}O_3$  [ $(M+H)^+$ ] 435.1955, encontrada 435.1955.



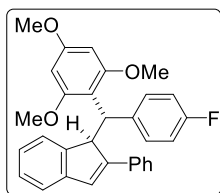
**3,5-Dimetoxi-4-((*S*<sup>\*</sup>)-fenil(*R*<sup>\*</sup>)-2-fenil-1*H*-inden-1-il)metil)fenol (12'*c*).** Aceite amarillo.  $R_f$  = 0.28 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de regioisómeros (12'*c*/12*c* ~ 1/2) a partir de (*E*)-1*a*. Aislado el regioisómero minoritario 12'*c* ligeramente contaminado con 1,3-trimetoxibenceno. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.52 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.43–7.28 (m, 10H), 7.02 (td,  $J$  = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 5.82–5.79 (m, 3H), 5.13 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.11 (s, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 159.6 (C), 155.7 (C), 152.7 (C), 148.6 (C), 144.0 (C), 142.9 (C), 137.6 (C), 129.3 (2 x CH), 128.4 (CH), 127.7 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 125.7 (CH), 125.4 (CH), 124.0 (CH), 120.5 (CH), 110.9 (C), 94.3 (C), 91.8 (2 x CH), 55.1 (2 x  $CH_3$ ), 52.6 (CH), 43.3 (CH).



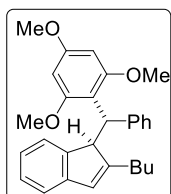
**(*R*<sup>\*</sup>)-2-Fenil-1-((*S*<sup>\*</sup>)-*p*-tolil(2,4,6-trimetoxifenil)metil)-1*H*-indeno (12*d*).** Sólido amarillo. Rto. 80%. P.f. = 167–169 °C. Obtenido y aislado con r.d >20/1 a partir de (*E*)-1*b*. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.31 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.23–7.10 (m, 8H), 6.95–6.96 (m, 4H), 6.68 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.17 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 5.00 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.32 (s, 6H), 2.23 (s, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 159.7 (C), 159.6 (C), 152.9 (C), 148.8 (C), 144.0 (C), 139.9 (C), 137.7 (C), 134.9 (C), 129.2 (2 x CH), 128.32 (2 x CH), 128.29 (CH), 127.7 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 125.94 (CH), 125.90 (CH), 124.5 (CH), 124.0 (CH), 120.5 (CH), 111.4 (2 x C), 90.4 (2 x CH), 55.3 (2 x  $CH_3$ ), 55.1 ( $CH_3$ ), 52.9 (CH), 43.0 (CH), 21.0 ( $CH_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 462 ( $M^+$ , 100), 271 (92). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{32}H_{31}O_3$  [ $(M+H)^+$ ] 463.2268, encontrada 463.2272.



**(*R*<sup>\*</sup>)-1-((*S*<sup>\*</sup>)-(4-Clorofenil)(2,4,6-trimetoxifenil)metil)-2-fenil-1*H*-indeno (12*e*).** Sólido amarillo. Rto. 83%. P.f. = 189–191 °C. Obtenido y aislado con r.d >20/1 a partir de (*E*)-1*e*. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.33 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.20–7.10 (m, 8H), 6.96–6.89 (m, 4H), 6.69 (d,  $J$  = 7.4 HZ, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.20 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 4.80 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.44 (s, 6H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 160.0 (C), 159.4 (C), 152.8 (C), 148.3 (C), 143.9 (C), 141.7 (C), 137.6 (C), 131.2 (C), 130.8 (2 x CH), 138.7 (CH), 127.8 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 126.3 (CH), 126.1 (CH), 124.4 (CH), 124.2 (CH), 120.7 (CH), 111.3 (2 x C), 90.7 (2 x CH), 55.3 ( $CH_3$ ), 55.2 (2 x  $CH_3$ ), 52.4 (CH), 43.6 (CH). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 482 ( $M^+$ , 82), 291 (100), 125 (42). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{31}H_{28}ClO_3$  [ $(M+H)^+$ ] 483.1721, encontrada 483.1723.

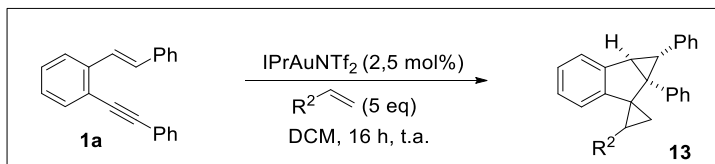


**(*R*<sup>\*</sup>)-1-((*S*<sup>\*</sup>)-(4-Flúorfenil)(2,4,6-trimetoxifenil)metil)-2-fenil-1*H*-indeno (12f).** Sólido amarillo. Rto. 74%. P.f. = 130–132 °C. Obtenido y aislado con r.d >20/1 a partir de (*E*)-1f. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.28–7.10 (m, 8H), 6.97–6.91 (m, 2H), 6.71–6.65 (m, 3H), 6.06 (s, 2H), 5.23 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.49 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 161.8 (d, *J* = 243.0 Hz, C), 159.9 (C), 159.4 (C), 153.0 (C), 148.4 (C), 143.9 (C), 138.8 (d, *J* = 3.0 Hz, C), 137.7 (C), 130.9 (CH), 130.8 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (2 × CH), 127.3 (2 × CH), 126.2 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 × CH), 124.3 (CH), 124.2 (CH), 120.7 (CH), 114.1 (d, *J* = 20.9 Hz, 2 × CH), 111.8 (2 × C), 90.7 (2 × CH), 55.3 (3 × CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH), 43.5 (CH). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 466 (M<sup>+</sup>, 75), 467 (25), 275 (100), 109 (51). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>FO<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 467.2017, encontrada 467.2023.



**(*S*<sup>\*</sup>)-2-Butil-1-((*S*<sup>\*</sup>)-fenil(2,4,6-trimetoxifenil)metil)-1*H*-indeno (12g).** Sólido amarillo. Rto. 83%. P.f. = 126–128 °C. Obtenido y aislado con r.d >20/1 a partir de (*E*)-1k. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.30–7.09 (m, 5H), 6.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 6.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.77 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 1.84–1.81 (m, 1H), 1.79–1.65 (m, 1H), 1.16–1.14 (m, 2H), 1.11–1.09 (m, 2H), 0.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 159.7 (C), 159.1 (C), 156.3 (C), 147.6 (C), 144.7 (C), 144.6 (C), 129.0 (2 × CH), 127.9 (2 × CH), 126.2 (CH), 126.0 (2 × CH), 124.3 (CH), 123.2 (CH), 119.5 (CH), 93.0 (2 × C), 91.4 (2 × CH), 55.7 (2 × CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 52.1 (CH), 44.0 (CH), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), un CH aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI) *m/z* (%) 428 (M<sup>+</sup>, 12), 261 (65), 257 (100), 217 (64). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [(M+H)<sup>+</sup>] 429.2424, encontrada 429.2430.

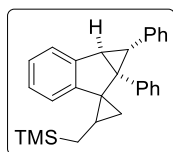
### 1.6 Síntesis de los tetrahidrociclopropa[*a*]indenos 13.



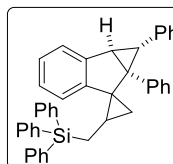
**Procedimiento general:** A una disolución de IPrAuNTf<sub>2</sub> (0,008 mmol, 6 mg) en DCM (0,5 mL), se añade la olefina (5 eq.) y el *o*-(alquínil)estireno **1a** (0,3 mmol) disuelto en DCM (0.5 mL). La reacción es agitada a t.a. hasta que el sustrato de partida se haya consumido totalmente, lo cual es determinado por GC-MS. El crudo de reacción es filtrado por pipeta sobre sílica gel usando hexano como eluyente, y los

disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/AcOEt como eluyente para obtener los correspondientes ciclopropanos **13**.

Los datos físicos y espectrocópicos de los ciclopropanos **13** resultantes se muestran a continuación.

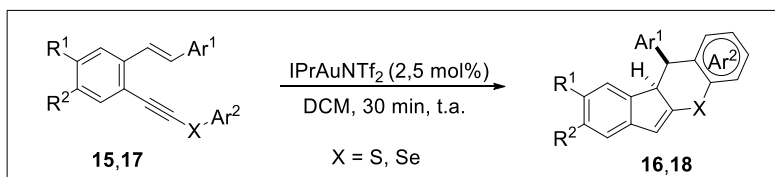


**(((1'R,1a'R,6a'R)-1',6a'-Difenil-1a',6a'-dihidro-1'H-espiro [ciclopropano-1,6'-ciclopropa[a]inden]-2-il)metil)trimetilsilano (13a).** Aceite amarillo. Rto. 52%.  $R_f = 0.27$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.49–7.47 (m, 3H), 7.27–7.24 (m, 4H), 7.12–7.09 (m, 4H), 6.78–6.75 (m, 2H), 3.38 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 2.13 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 1.54 (dd,  $J = 8.4, 5.0$  Hz, 1H), 0.87 (dd,  $J = 6.1, 5.0$  Hz, 1H), 0.77–0.69 (m, 3H), -0.17 (s, 9H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 146.8 (C), 143.8 (C), 140.0 (C), 136.1 (C), 131.7 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (2 × CH), 127.2 (2 × CH), 127.0 (CH), 125.6 (CH), 125.3 (CH), 125.1 (CH), 123.2 (CH), 122.7 (CH), 47.2 (C), 42.1 (CH), 40.9 (C), 38.7 (CH), 24.0 (CH), 20.2 ( $\text{CH}_2$ ), 14.7 ( $\text{CH}_2$ ), -1.8 (3 ×  $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 394 ( $\text{M}^+$ , 40), 321 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{Si}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 395.2190, encontrada 395.2187.



**( $R^*$ )-1-[( $S^*$ )-Etoxi(fenil)metil]-2-fenil-1H-indeno (13b).** Sólido blanco. Rto. 42%. P.f. = 126–128 °C. Obtenido y aislado con r.d. >20/1.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.50–7.47 (m, 1H), 7.42–7.38 (m, 3H), 7.27–7.00 (m, 21H), 6.65–6.58 (m, 4H), 3.19 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 2.04 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 1.66 (dq,  $J = 15.1, 6.6$  Hz, 1H), 1.48–1.41 (m, 1H), 0.93–0.81 (m, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 147.2 (C), 143.4 (C), 139.8 (C), 135.8 (6 × CH), 135.0 (3 × C), 131.33 (CH), 131.31 (CH), 129.4 (6 × CH), 127.8 (3 × CH), 127.5 (2 × CH), 127.2 (2 × CH), 126.7 (CH), 125.9 (CH), 125.6 (CH), 125.1 (CH), 123.3 (CH), 122.8 (CH), 47.1 (C), 42.2 (CH), 41.8 (C), 38.6 (CH), 23.2 (CH), 20.8 ( $\text{CH}_2$ ), 11.2 ( $\text{CH}_2$ ), un C aromático y dos CH aromáticos no aparecen debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 580 ( $\text{M}^+$ , 34), 503 (100), 273 (52). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{43}\text{H}_{36}\text{NaSi}$  [( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ] 603.2478, encontrada 603.2477.

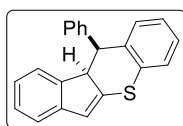
## 1.7 Síntesis de los dihidroindeno[2,1-b]tio(seleno)cromenos **16** y **18**



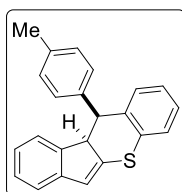
**Procedimiento general:** A una disolución de  $\text{IPrAuNTf}_2$  (0,008 mmol, 6 mg) en DCM (0,5 mL), se añade el *o*-(alquínil)estireno **15** y **17** (0,3 mmol) disuelto en DCM

(0,5 mL). La reacción es agitada a t.a. hasta que el sustrato de partida se haya consumido totalmente, lo cual es determinado por GC-MS. El crudo de reacción es filtrado por pipeta sobre sílica gel usando hexano como eluyente, y los disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/AcOEt como eluyente para obtener los correspondientes dihidroindeno[2,1-*b*]tiocromenos **16** y selenocromenos **18**.

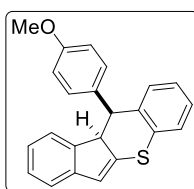
Los datos físicos y espectrocópicos de los dihidroindeno[2,1-*b*]tiocromenos **16** y selenocromenos **18** resultantes se muestran a continuación.



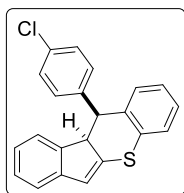
**(10*bR*\*,11*S*\*)-11-Fenil-10*b*,11-dihidroindeno[2,1-*b*]tiocromeno (**16a**).** Sólido marrón. Rto. 71%. P.f. = 166–168 °C. Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**15a**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.50–7.18 (m, 10H), 7.02 (td, *J* = 7.6, 3.2 Hz, 1H), 6.80–6.76 (m, 2H), 5.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.86–3.77 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 144.4 (C), 143.5 (C), 142.5 (C), 139.9 (C), 135.7 (C), 131.4 (C), 130.6 (CH), 130.4 (CH), 129.0 (2 × CH), 127.7 (CH), 127.33 (CH), 127.29 (CH), 126.0 (CH), 125.3 (CH), 124.5 (CH), 123.8 (CH), 123.5 (CH), 119.6 (CH), 52.0 (CH), 50.0 (CH), un CH aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI) *m/z* 312 (M<sup>+</sup>, 60), 235 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>S [(M+H)<sup>+</sup>] 313.1045, encontrada 313.1039.



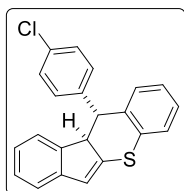
**(10*bR*\*,11*S*\*)-11-(*p*-Tolil)-10*b*,11-dihidroindeno[2,1-*b*]tiocromeno (**16b**).** Sólido amarillo. Rto. 82%. P.f. = 169–171 °C. Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**15b**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.33–7.22 (m, 6H), 7.08–7.02 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 16.7, 13.4 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 144.3 (C), 143.6 (C), 139.9 (2 × C), 139.4 (C), 137.1 (C), 135.9 (C), 131.4 (CH), 130.6 (CH), 130.2 (2 × CH), 129.7 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 125.9 (CH), 125.2 (CH), 124.5 (CH), 123.7 (CH), 123.4 (CH), 119.5 (CH), 51.9 (CH), 49.5 (CH), 21.4 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* 326 (M<sup>+</sup>, 60), 235 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>S [(M+H)<sup>+</sup>] 327.1202, encontrada 327.1198.



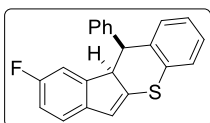
**(10*bR*\*,11*S*\*)-11-(4-Metoxifenil)-10*b*,11-dihidroindeno[2,1-*b*]tiocromeno (**16c**).** Aceite amarillo. Rto. 88%. *R<sub>f</sub>* = 0,10 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**15c**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.30–7.17 (m, 6H), 7.07–7.03 (m, 3H), 6.86–6.81 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (dd, *J* = 16.7, 11.1 Hz, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 159.0 (C), 144.4 (C), 143.7 (C), 140.0 (C), 136.1 (C), 134.5 (C), 131.4 (CH), 131.3 (C), 130.6 (CH), 127.3 (2 × CH), 127.2 (CH), 126.0 (CH), 125.3 (CH), 124.6 (CH), 123.7 (CH), 123.5 (CH), 119.5 (CH), 114.4 (2 × CH), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 52.1 (CH), 49.2 (CH). **EMBR** (EI) *m/z* 342 (M<sup>+</sup>, 100), 235 (90).



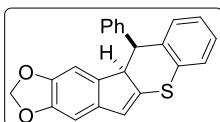
**(10bR\*,11S\*)-11-(4-Clorofenil)-10b,11-dihidroindeno[2,1-b]tiochromeno (16d).** Aceite amarillo. Rto. 80%.  $R_f = 0.27$  (hexano). Obtenido y aislado con r.d.  $>20/1$  a partir de (*E*)-**15d**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.50 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.32–7.21 (m, 6H), 7.06–7.01 (m, 1H), 6.88–6.83 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.74 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.00 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J = 20.0, 13.4$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 144.3 (C), 143.2 (C), 141.2 (2 x C), 139.5 (C), 135.1 (C), 133.4 (C), 131.7 (CH), 131.5 (CH), 130.4 (CH), 129.3 (2 x CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 126.2 (CH), 125.4 (CH), 124.3 (CH), 124.0 (CH), 123.6 (CH), 119.7 (CH), 51.8 (CH), 49.5 (CH). **EMBR** (EI)  $m/z$  346 ( $\text{M}^+$ , 25), 235 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClS}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 347.0656, encontrada 347.0657.



**(10bR\*,11R\*)-11-(4-Clorofenil)-10b,11-dihidroindeno[2,1-b]tiochromeno (diast-16d).** Aceite amarillo. Rto. 80%.  $R_f = 0.27$  (hexano). Obtenido con r.d. = 1/1,2 y aislado con r.d.  $>20/1$  a partir de (*E/Z* = 1/8)-**15d**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.55 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.35–7.24 (m, 9H), 7.19–6.92 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.81 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.99 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 144.8 (C), 142.2 (C), 137.6 (C), 137.5 (C), 134.2 (C), 132.4 (C), 131.6 (CH), 131.4 (CH), 129.9 (2 x CH), 128.1 (CH), 127.7 (2 x CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 126.0 (CH), 125.1 (CH), 123.6 (CH), 123.3 (CH), 119.9 (CH), 51.9 (CH), 47.5 (CH). **EMBR** (EI)  $m/z$  346 ( $\text{M}^+$ , 25), 235 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClS}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 347.0656, encontrada 347.0657.

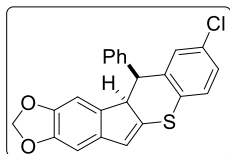


**(10bR\*,11S\*)-9-Fluoro-11-fenil-10b,11-dihidroindeno[2,1-b]tiochromeno (16e).** Sólido marrón. Rto. 77%. P.f. = 133–135 °C. Obtenido con r.d. = 8/1 y aislado con r.d. = 10/1 a partir de mezcla (*E/Z* = 2/1)-**15e**. Datado el diastereoisómero mayoritario.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.56–7.54 (m, 2H), 7.37–7.14 (m, 7H), 7.08–7.03 (m, 1H), 6.97–6.90 (m, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.63 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.81 (dd,  $J = 13.4, 13.4$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 161.7 (C), 158.5 (C), 145.5 (C, d,  $J = 8.6$  Hz), 141.9 (C), 140.2 (C, d,  $J = 2.3$  Hz), 139.3 (C, d,  $J = 4.0$  Hz), 135.3 (C), 131.3 (CH), 130.6 (CH), 129.1 (2 x CH), 128.7 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 126.0 (CH), 125.3 (CH), 122.9 (CH), 119.7 (CH, d,  $J = 8.5$  Hz), 113.9 (CH, d,  $J = 22.9$  Hz), 112.6 (CH, d,  $J = 24.7$  Hz), 52.1 (CH), 49.8 (CH). **EMBR** (EI)  $m/z$  330 ( $\text{M}^+$ , 45), 253 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FS}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 331.0951, encontrada 331.0947.

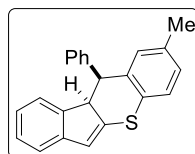


**(11S\*,11aR\*)-11-Fenil-11,11a-dihidroindeno[3',2':1,2]indeno[5,6-d][1,3]dioxol (16f).** Sólido marrón. Rto. 80%. P.f. = 210–212 °C. Obtenido y aislado con r.d.  $>20/1$  a partir de mezcla (*E*)-**15f**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.49–7.43 (m, 3H), 7.31–7.29 (m, 2H), 7.22 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.15 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.82 (d,  $J = 13.3$  Hz, 2H), 5.35 (s, 1H), 3.69 (dd,  $J = 13.0, 34.3$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 147.0 (C), 144.4 (C), 142.4 (CH), 138.4 (C), 137.9 (C), 139.7 (C), 135.4 (C), 131.5 (C), 130.6

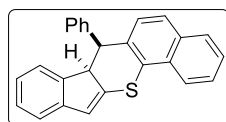
(CH), 130.4 (C), 129.1 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 126.0 (CH), 125.2 (CH), 123.6 (CH), 106.5 (CH<sub>2</sub>), 110.9 (CH), 110.8 (CH), 51.7 (CH), 50.3 (CH), un CH aromático no aparecen debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  356 (M<sup>+</sup>, 97), 279 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>S [(M+H)<sup>+</sup>] 356.0866, encontrada 356.0869.



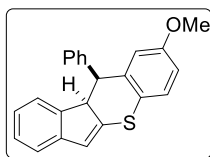
**(11S\*,11aR\*)-9-Cloro-11-fenil-11,11a-dihidrotiocromeno [3',2':1,2]indeno[5,6-d][1,3]dioxol (16g)**. Sólido marrón. Rto. 76%. P.f. = 173–175 °C. Obtenido y aislado con r.d. = 8/1 a partir de mezcla (*E*)-**15g**. Datado el diastereoisómero mayoritario. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.49–7.47 (m, 3H), 7.36–7.27 (m, 2H), 7.22–7.10 (m, 2H), 6.71–6.70 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.83 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 3.62 (dd,  $J$  = 13.1, 23.8 Hz, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 147.1 (C), 144.6 (C), 141.6 (CH), 138.3 (C), 137.44 (CH), 137.41 (C), 137.0 (C), 130.8 (C), 130.5 (CH), 130.3 (C), 130.2 (C), 129.4 (2 x CH), 129.2 (C), 128.3 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 124.2 (CH), 106.5 (CH<sub>2</sub>), 101.02 (CH), 100.98 (CH), 51.3 (CH), 50.3 (CH). **EMBR** (EI)  $m/z$  390 (M<sup>+</sup>, 38), 217 (100).



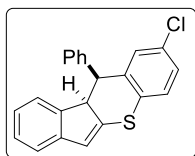
**(10bR\*,11S\*)-2-Metil-11-fenil-10b,11-dihidroindeno[2,1-b]tio-cromeno (16h)**. Aceite amarillo. Rto. 85%.  $R_f$  = 0.12 (hexano). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**15h**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.50–7.48 (m, 3H), 7.36–7.33 (m, 2H), 7.24–7.15 (m, 3H), 7.02–7.00 (m, 1H), 6.79–6.73 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.85 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J$  = 16.7, 13.4 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 144.5 (C), 143.5 (C), 142.6 (2 x C), 140.3 (C), 135.6 (C), 135.0 (C), 131.2 (CH), 130.5 (CH), 129.0 (2 x CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 125.9 (CH), 124.5 (CH), 123.5 (CH), 123.3 (CH), 119.4 (CH), 52.3 (CH), 50.0 (CH), 21.2 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  326 (M<sup>+</sup>, 60), 249 (100), 234 (30). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>S [(M+H)<sup>+</sup>] 327.1202, encontrada 327.1201.



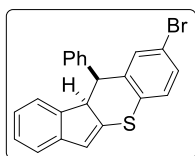
**(7S\*,7aR\*)-7-Fenil-7,7a-dihidrobenc[h]indeno[2,1-b]tio-cromeno (16i)**. Sólido amarillo. Rto. 85%. P.f. = 98–100 °C. Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**15i**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.29 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.84–7.65 (m, 3H), 7.56–7.35 (m, 7H), 7.22–7.05 (m, 4H), 6.23 (s, 1H), 3.71 (dd,  $J$  = 21.9, 42.8 Hz, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 143.82 (C), 143.80 (C), 142.5 (C), 135.2 (C), 133.1 (C), 132.4 (C), 130.9 (C), 129.2 (C), 128.9 (CH), 128.72 (CH), 128.68 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.7 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 125.42 (CH), 125.39 (CH), 124.3 (CH), 123.6 (CH), 122.9 (CH), 117.6 (CH), 40.9 (CH), 40.1 (CH). **EMBR** (EI)  $m/z$  362 (M<sup>+</sup>, 60), 235 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>NaS [(M+Na)<sup>+</sup>] 385.1021, encontrada 385.1018.



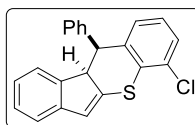
**(10bR\*,11S\*)-2-Metoxi-11-fenil-10b,11-dihidroindeno[2,1-b]tiocromeno (16j).** Sólido blanco. Rto. 85%. P.f. = 190–192 °C. Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-15j. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.46–7.44 (m, 3H), 7.34–7.33 (m, 2H), 7.19–7.14 (m, 3H), 6.78–6.71 (m, 3H), 63.5 (s, 1H), 5.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 13.3, 17.5 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 157.6 (C), 144.6 (C), 143.3 (C), 142.2 (C), 140.5 (C), 137.4 (CH), 130.4 (C), 129.1 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (CH), 124.5 (CH), 123.3 (2 x CH), 122.2 (C), 119.4 (CH), 117.1 (CH), 112.9 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 52.1 (CH), 50.2 (CH), un CH aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI) *m/z* 342 (M<sup>+</sup>, 74), 265 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>OS [(M+H)<sup>+</sup>] 343.1151, encontrada 343.1146.



**(10bR\*,11S\*)-2-Cloro-11-fenil-10b,11-dihidroindeno[2,1-b]tiocromeno (16k).** Aceite amarillo. Rto. 82%. R<sub>f</sub> = 0.15 (hexano). Obtenido con r.d. = 10/1 y aislado con r.d. = 16/1 a partir de (*E*)-15k. Datado el diastereoisómero mayoritario. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.50–7.47 (m, 3H), 7.32–7.15 (m, 6H), 6.80–6.75 (m, 3H), 5.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 16.7, 13.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 144.2 (C), 143.2 (C), 141.6 (2 x C), 138.9 (C), 137.6 (C), 130.9 (C), 130.5 (CH), 130.3 (CH), 130.0 (CH), 129.3 (2 x CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 124.5 (CH), 124.3 (CH), 123.6 (CH), 119.7 (CH), 51.6 (CH), 49.9 (CH). **EMBR** (EI) *m/z* 346 (M<sup>+</sup>, 50), 269 (100), 234 (67), 207 (35). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>S [(M+H)<sup>+</sup>(-CH<sub>2</sub>Cl)] 304.2606, encontrada 304.2610.



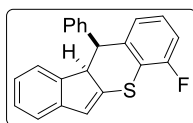
**(10bR\*,11S\*)-2-Bromo-11-fenil-10b,11-dihidroindeno[2,1-b]tiocromeno (16l).** Sólido amarillo. Rto. 82%. P.f. = 150–152 °C. Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-15l. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.52–7.50 (m, 3H), 7.34–7.12 (m, 6H), 6.90 (s, 1H), 6.81–6.77 (m, 2H), 5.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.80–3.71 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 144.2 (C), 143.3 (C), 141.6 (2 x C), 138.9 (C), 138.0 (C), 133.3 (CH), 130.3 (2 x CH), 129.3 (2 x CH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 124.5 (CH), 124.4 (CH), 123.7 (CH), 119.7 (CH), 118.7 (C), 51.7 (CH), 49.9 (CH), un CH aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI) *m/z* 392 (M<sup>+</sup>, 62), 313 (100), 234 (89), 207 (40). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>BrS [(M+H)<sup>+</sup>] 391.3340, encontrada 391.2841.



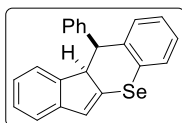
**(10bR\*,11S\*)-4-Cloro-11-fenil-10b,11-dihidroindeno[2,1-b]tiocromeno (16m).** Sólido blanco. Rto. 83%. P.f. = 46–48 °C. Obtenido con r.d. = 8/1 y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-15m. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.53–7.51 (m, 3H), 7.36–7.22 (m, 5H), 6.97 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.86–6.81 (m, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.83–3.70 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 144.0 (C), 143.5 (C), 142.4 (C), 138.9 (C), 138.0 (C), 131.3 (C), 130.5 (C), 129.1 (2 x CH), 129.0 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 125.4 (CH), 125.2 (CH), 124.5



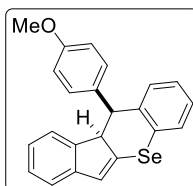
(CH), 123.8 (CH), 119.9 (CH), 51.2 (CH), 50.5 (CH). **EMBR** (EI)  $m/z$  346 ( $M^+$ , 88), 269 (100), 234 (67). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{22}H_{16}ClS$  [ $(M+H)^+$ ] 347.0656, encontrada 347.0651.



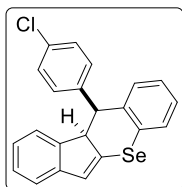
**(10bR\*,11S\*)-4-Flúor-11-fenil-10b,11-dihidroindeno[2,1-b]tio cromeno (16n)**. Sólido rojizo. Rto. 78%. P.f. = 144–146 °C. Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**15n**.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.51–7.48 (m, 3H), 7.36–7.20 (m, 4H), 7.00–6.96 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.81 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H), 6.60–6.57 (m, 1H), 5.91 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.84–3.75 (m, 2H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 157.9 (d,  $J = 243.1$  Hz, C), 144.0 (C), 143.6 (C), 142.3 (C), 138.2 (d,  $J = 1.9$  Hz, C), 137.7 (d,  $J = 2.5$  Hz, C), 130.3 (C), 129.1 (2 x CH), 127.9 (CH), 127.4 (CH), 126.1 (d,  $J = 2.8$  Hz, CH), 125.43 (d,  $J = 8.3$  Hz, CH), 125.41 (CH), 124.5 (CH), 123.8 (CH), 119.8 (CH), 113.3 (d,  $J = 20.7$  Hz, CH), 51.5 (CH), 50.1 (d,  $J = 2.4$  Hz, CH), dos CH aromáticos no aparecen debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  330 ( $M^+$ , 64), 253 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{22}H_{16}FS$  [ $(M+H)^+$ ] 331.0951, encontrada 331.0946.



**(10bR\*,11S\*)-11-Fenil-10b,11-dihidroindeno[2,1-b]seleno cromeno (18a)**. Sólido amarillo. Rto. 86%. P.f. = 170–172 °C. Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**16a**.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.51–7.24 (m, 9H), 7.07–7.04 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.75 (td,  $J = 7.4, 1.1$  Hz, 1H), 5.79 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.82 (dd,  $J = 26.5, 12.7$  Hz, 2H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 144.8 (C), 144.5 (C), 143.0 (C), 142.9 (C), 138.3 (C), 136.7 (C), 131.4 (CH), 130.6 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 125.9 (CH), 124.8 (CH), 123.3 (CH), 119.4 (CH), 53.5 (CH), 51.5 (CH). **EMBR** (EI)  $m/z$  360 ( $M^+$ , 20), 282 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{22}H_{15}Se$  [ $M^+$ ] 359.0339, encontrada 359.1919.

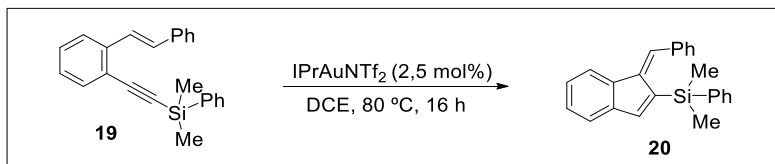


**(10bR\*,11S\*)-11-(4-Metoxifenil)-10b,11-dihidroindeno[2,1-b] selenocromeno (18b)**. Sólido amarillo. Rto. 79%. P.f. = 175–177 °C. Obtenido con r.d. = 15/1 y aislado con r.d. = 12/1 a partir de (*E*)-**16d**.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.39 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.30–7.19 (m, 6H), 7.05 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.90–6.78 (m, 3H), 5.93 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (dd,  $J = 25.5, 12.6$  Hz, 2H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 159.0 (C), 144.7 (C), 144.6 (C), 138.7 (C), 136.8 (C), 134.9 (CH), 131.4 (C), 131.3 (CH), 128.5 (2 x CH), 127.41 (CH), 127.36 (CH), 127.1 (CH), 125.8 (CH), 124.9 (CH), 123.3 (CH), 119.3 (CH), 114.3 (2 x CH), 55.5 ( $CH_3$ ), 53.5 (CH), 50.5 (CH), un C aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  390 ( $M^+$ , 85), 283 (100), 202 (72). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{23}H_{18}OSe$  [ $(M)^+$ ] 390.0523, encontrada 390.0522.



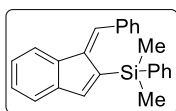
**(10bR\*,11S\*)-11-(4-Clorofenil)-10b,11-dihidroindeno[2,1-b]selenocromeno (18c).** Sólido anaranjado. Rto. 88%. P.f. = 198–200 °C. Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**16e**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.30–7.17 (m, 5H), 7.05 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.82 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 16.0, 13.1 Hz, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 144.7 (C), 144.2 (C), 141.6 (2 x C), 137.7 (C), 136.4 (C), 133.4 (C), 131.9 (2 x CH), 131.2 (CH), 129.2 (2 x CH), 128.7 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 125.9 (CH), 124.6 (CH), 123.5 (CH), 119.5 (CH), 53.2 (CH), 50.9 (CH). **EMBR** (EI) *m/z* 394 (M<sup>+</sup>, 68), 283 (100), 202 (60). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>Se [(M+H)<sup>+</sup>(–Cl)] 360.0417, encontrada 360.2934.

### 1.7.1 Síntesis del benzofulveno **20**



**Procedimiento general:** A una disolución de IPrAuNTf<sub>2</sub> (0,008 mmol, 6 mg) en DCE (0,5 mL), se añade el *o*-(alquínil)estireno **19** (0,3 mmol) disuelto en DCE (0,5 mL). La reacción es agitada a 80 °C hasta que el sustrato de partida se haya consumido totalmente determinado por CG-MS (aprox. 16 h). El crudo de reacción es filtrado por pipeta sobre sílica gel usando hexano como eluyente, y los disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando como eluyente hexano/AcOEt (100/1) para obtener el benzofulveno **20**.

Los datos físicos y espectrocópicos del benzofulveno **20** se muestra a continuación.



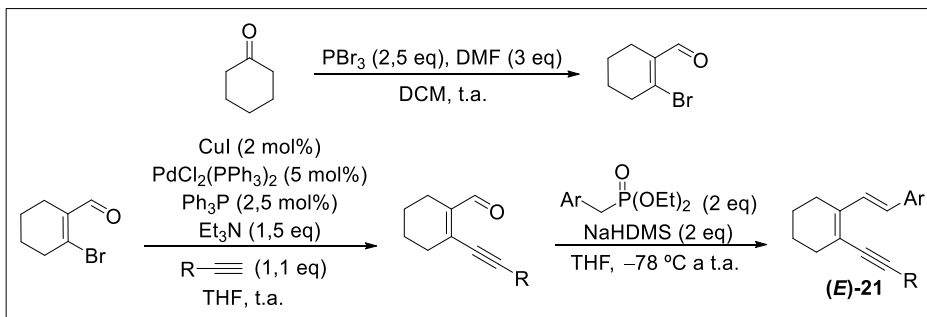
**(Z)-(1-Benciliden-1H-inden-2-il)dimetil(fenil)silano (20).** Aceite amarillo. Rto. 88%. *R<sub>f</sub>* = 0.18 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**19**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.68–7.30 (m, 15H), 7.09 (s, 1H), 0.38 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 142.2 (C), 140.2 (C), 140.0 (C), 137.6 (C), 137.1 (C), 134.7 (CH), 133.1 (2 x CH), 130.4 (2 x CH), 129.4 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.6 (C), 128.5 (CH), 127.8 (2 x CH), 127.7 (CH), 126.2 (CH), 125.3 (CH), 121.1 (CH), 119.3 (CH), 1.0 (2 x CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* 338 (M<sup>+</sup>, 100), 323 (52), 248 (40). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Si [(M+H)<sup>+</sup>(–C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)] 304.1647, encontrada 304.2615.

## 2. 1,3-DIEN-5-INOS 1-MONOSUSTITUIDOS: REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN Y ALCOXICICLACIÓN CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Au(I)

### 2.1 Síntesis de los sustratos de partida

#### 2.1.1 Síntesis de los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituidos 21.

##### A. Método A

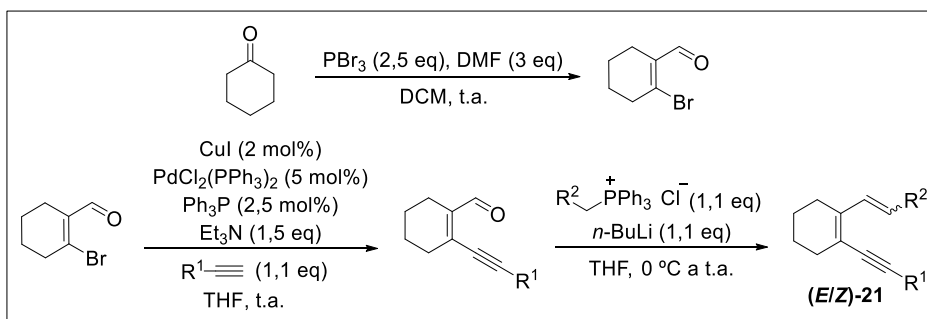


*Paso 1:* A una disolución de DMF (3 eq., 90 mmol, 6,9 mL) en DCM (20 mL) se añade PBr<sub>3</sub> (2,5 eq., 75 mmol, 7,1 mL) a 0 °C y se agita la mezcla de reacción durante 1 h. A continuación, se añade gota a gota una disolución de ciclohexanona (30 mmol, 3,1 mL) en DCM (10 mL) y se agita a t.a. durante 16 h.<sup>122</sup> La mezcla de reacción se neutraliza con un baño de hielo y NaHCO<sub>3</sub> sólido hasta alcanzar pH = 7. El crudo de reacción se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua. Posteriormente se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y los disolventes son eliminados a baja presión. El 2-bromociclohex-1-eno-1-carbaldehído obtenido es utilizado en el siguiente paso de reacción sin necesidad de purificación.

*Paso 2:* A una disolución del 2-bromociclohex-1-eno-1-carbaldehído (10 mmol) en THF (30 mL) se le añade PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,5 mol%, 351 mg), Ph<sub>3</sub>P (0,25 mmol, 66 mg), el alquino correspondiente (11 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,5 eq., 15 mmol, 2,1 mL). La disolución se agita a t.a. durante 15 min y se añade CuI (0,2 mmol, 38 mg).<sup>121</sup> La mezcla de reacción es agitada a t.a. hasta que el 2-bromociclohex-1-eno-1-carbaldehído se haya consumido completamente (determinado por GC-MS). El crudo de reacción se filtra por celita y los disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/AcOEt como eluyente para obtener los correspondientes 2-(alquínil)ciclohex-1-eno-1-carbaldehídos que serán utilizados en el siguiente paso de reacción.

*Paso 3:* A una disolución del correspondiente dietilfosfonato (2 eq., 10 mmol, 2,0 mL) en THF (20 mL) se adiciona NaHMDS (2 eq., 10 mmol, 10 mL, 1 M en hexano) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla resultante es agitada a t.a. durante 30 min. A continuación, se enfría la reacción a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añade el correspondiente derivado de 2-(alquinil)ciclohex-1-eno-1-carbaldehído (5 mmol).<sup>123</sup> La reacción es agitada a t.a. hasta que el aldehído se haya consumido totalmente, lo cual es determinado por GC-MS (aprox. 16 h). La extracción del crudo de reacción se lleva a cabo con una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y DCM ( $2 \times 20\text{ mL}$ ). La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y los disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/AcOEt como eluyente para obtener los correspondientes 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos **21** como isómero *E*.

### B. Método B



*Paso 1:* Se sigue la misma metodología que para la síntesis de los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos (*E*)-**21** descritos en el Método A.

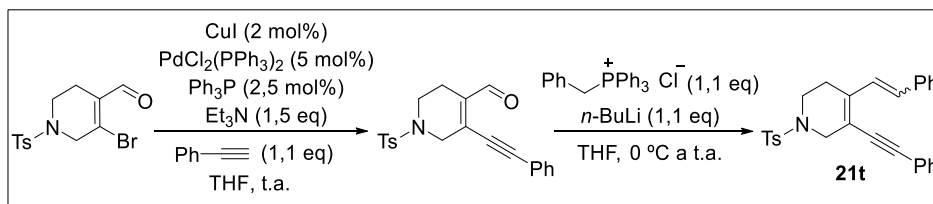
*Paso 2:* Se sigue la misma metodología que para la síntesis de los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos (*E*)-**21** descritos en el Método A.

*Paso 3:* A una disolución de la correspondiente sal de fosfonio (1,1 eq., 11 mmol) en THF (10 mL) se le añade a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , *n*-BuLi (1,1 eq., 5,5 mmol, 1,6 M en hexano, 6,8 mL) y la mezcla resultante es agitada durante 30 min a t.a. La reacción se vuelve a enfriar a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  para añadir una disolución del correspondiente derivado de 2-(alquinil)ciclohex-1-eno-1-carbaldehído (5 mmol) en THF (10 mL).<sup>126</sup> La reacción es agitada a t.a. hasta que el aldehído se haya consumido totalmente, lo cual es determinado por GC-MS (aprox. 16 h). La extracción del crudo de reacción se lleva a cabo con una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y DCM ( $2 \times 20\text{ mL}$ ). La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y los disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es cuidadosamente purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/AcOEt como eluyente para obtener los correspondientes 1,3-dien-5-inos 1-monosustituídos **21** como isómeros *Z*, o en su

defecto como mezcla de isómeros *E/Z* cuando no se consigue un mejor aislamiento en la purificación por columna (estos rendimientos no aparecen descritos).

### C. Método C

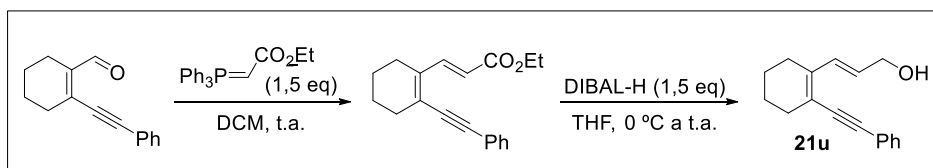
Síntesis del 1,3-dien-5-ino 1-monosustituido **21t**.



Se lleva a cabo el mismo procedimiento descrito en Método A solo que partiendo de *N*-tosilpiperidin-4-ona (10 mmol, 2,5 g). El 1,3-dien-5-ino 1-monosustituido **21t** obtenido como mezcla de isómeros *E/Z*, es cuidadosamente purificado por cromatografía de columna, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt (100/1) para conseguir aislar fracciones enriquecidas en la olefina *E* y *Z*.

### D. Método D

Síntesis del 1,3-dien-5-ino 1-monosustituido **21u**.



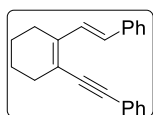
*Paso 1:* Se sigue la misma metodología que para la síntesis de los 1,3-dien-5-ino 1-monosustituidos (*E*)-**21** descritos en el Método A.

*Paso 2:* A una disolución del 2-(feniletinil)ciclohex-1-eno-1-carbaldehído (5 mmol, 1,0 g) en DCM (10 mL) se añade 2-(trifenilfosforaniliden)acetato de etilo (1,5 eq., 7,5 mol, 2,6 g) a 0 °C.<sup>129</sup> Se deja evolucionar hasta t.a. y se agita hasta que el aldehído se haya consumido totalmente, lo cual es determinado por GC-MS (aprox. 16 h). La mezcla de reacción es diluida con hexano (20 mL) y filtrada a través de una pipeta con celita. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y los disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna, utilizando una mezcla de hexano/AcOEt (20/1) como eluyente para obtener el 1,3-dien-5-ino 1-monosustituido que es utilizado en el siguiente paso de reacción.

*Paso 3:* A una disolución del 1,3-dien-5-ino obtenido anteriormente (2,2 mmol) en THF (10 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, se añade DIBAL-H (2,5 eq, 5,5 mL, 1 M) a 0 °C. Se deja evolucionar la reacción hasta t.a. agitando durante 16 h. La extracción del

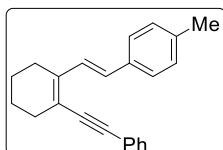
crudo de reacción se lleva a cabo con una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y  $\text{AcOEt}$  ( $2 \times 20$  mL). La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y los disolventes son eliminados a baja presión. El residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna, utilizando una mezcla de hexano/ $\text{AcOEt}$  (10/1) como eluyente, para obtener el 1,3-dien-5-ino 1-monosustituido **21u** como isómero *E*.

Los datos físicos y espectrocópicos de los 1,3-dien-5-inos 1-monosustituidos **21** resultantes se muestran a continuación.



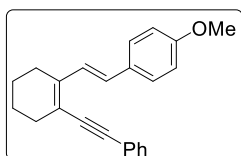
**(E)-2-(2-(Feniletinil)ciclohex-1-en-1-il)vinil)benceno (E-21a).**

Aceite Amarillo. Rto. 85%.  $R_f = 0.15$  (hex/ $\text{AcOEt}$ , 100/1). Aislado como mezcla de isómeros *E/Z*  $>20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.79 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.61–7.55 (m, 4H), 7.49–7.27 (m, 6H), 6.72 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 2.56–2.44 (m, 4H), 2.06–1.59 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 140.6 (C), 137.9 (C), 131.4 (2 x CH), 129.4 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 126.6 (2 x CH), 123.9 (C), 120.5 (C), 95.3 (C), 90.0 (C), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 284 ( $\text{M}^+$ , 100), 241 (81). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  285.1638, encontrada 285.1634.



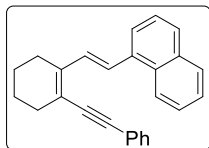
**(E)-1-Metil-4-(2-(2-(feniletinil)ciclohex-1-en-1-il)vinil)benceno (E-21b).**

Aceite Amarillo. Rto. 87%.  $R_f = 0.12$  (hex/ $\text{AcOEt}$ , 100/1). Aislado como mezcla de isómeros *E/Z*  $>20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.72 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.61–7.52 (m, 2H), 7.45–7.34 (m, 5H), 7.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.68 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 2.59–2.45 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.91–1.69 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 140.8 (C), 137.4 (C), 135.1 (C), 131.4 (2 x CH), 129.5 (2 x CH), 128.5 (CH), 128.4 (2 x CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.6 (2 x CH), 124.0 (C), 119.9 (C), 95.2 (C), 90.1 (C), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 298 ( $\text{M}^+$ , 100), 255 (55). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  299.1794, encontrada 299.1790.

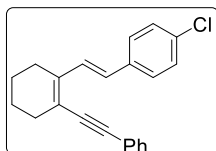


**(E)-1-Metoxi-4-(2-(2-(feniletinil)ciclohex-1-en-1-il)vinil)benceno (E-21c).**

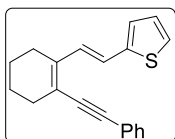
Aceite amarillo. Rto. 80%.  $R_f = 0.15$  (hex/ $\text{AcOEt}$ , 50/1). Aislado como mezcla de isómeros *E/Z*  $>20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.63–7.35 (m, 8H), 6.91 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.64 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.47–2.46 (m, 4H), 1.80–1.73 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 159.3 (C), 140.8 (C), 131.4 (2 x CH), 130.7 (C), 128.4 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 127.5 (CH), 124.1 (CH), 119.4 (C), 114.2 (2 x CH), 95.1 (C), 90.2 (C), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 314 ( $\text{M}^+$ , 100), 286 (18), 271 (22). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  315.1743, encontrada 315.1737.



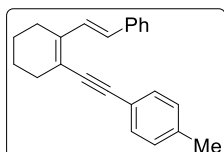
**(E)-1-(2-(2-(Feniletinil)ciclohex-1-en-1-il)vinil)naftaleno (E-21d).** Aceite amarillo. Rto. 81%.  $R_f = 0.17$  (hex/AcOEt, 100/1). Aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.37 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.19–7.83 (m, 4H), 7.72–7.28 (m, 9H), 2.93–2.56 (m, 4H), 2.12–1.77 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 140.8 (C), 135.4 (C), 133.8 (C), 132.2 (CH), 131.4 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.0 (CH), 125.8 (CH), 125.8 (CH), 124.7 (C), 123.9 (C), 123.7 (CH), 123.6 (CH), 120.8 (C), 95.4 (C), 90.1 (C), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 334 ( $\text{M}^+$ , 100), 257 (81). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 335.1794, encontrada 335.1787.



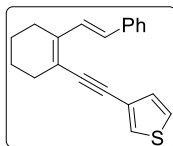
**(E)-1-Cloro-4-(2-(2-(feniletinil)ciclohex-1-en-1-il)vinil)benceno (E-21e).** Aceite amarillo. Rto. 87%.  $R_f = 0.10$  (hex/AcOEt, 100/1). Aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.69 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.62–7.53 (m, 2H), 7.49–7.25 (m, 7H), 6.60 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 2.70–2.34 (m, 4H), 1.79–1.75 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 140.3 (C), 136.4 (C), 133.0 (C), 131.4 (2 x CH), 130.0 (CH), 128.9 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.1 (CH), 127.7 (2 x CH), 126.5 (CH), 123.8 (C), 121.2 (C), 95.6 (C), 89.9 (C), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 318 ( $\text{M}^+$ , 24), 283 (20), 207 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 319.1248, encontrada 319.1241.



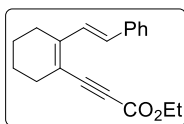
**(E)-2-(2-(2-(feniletinil)ciclohex-1-en-1-il)vinil)tiofeno (E-21f).** Aceite amarillo. Rto. 80%.  $R_f = 0.20$  (hex/AcOEt, 100/1). Aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.73–7.59 (m, 3H), 7.49–7.38 (m, 3H), 7.25 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.16–7.04 (m, 2H), 6.86 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.78–2.20 (m, 4H), 2.02–1.55 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 143.8 (C), 140.3 (C), 131.3 (2 x CH), 129.3 (CH), 128.4 (2 x CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 125.9 (CH), 124.3 (CH), 123.9 (C), 121.0 (CH), 120.3 (C), 95.7 (C), 90.0 (C), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 290 ( $\text{M}^+$ , 100), 207 (86). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{S}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 291.1202, encontrada 291.1204.



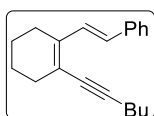
**(E)-1-Metil-4-((2-estirilciclohex-1-en-1-il)etinil)benceno (E-21g).** Aceite anaranjado. Rto. 85%.  $R_f = 0.14$  (hex/AcOEt, 100/1). Aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.75 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.54–7.32 (m, 6H), 7.28–7.19 (m, 3H), 6.66 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 2.48–2.46 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.79–1.76 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 140.2 (C), 138.2 (C), 138.0 (C), 132.5 (CH), 131.3 (2 x CH), 129.5 (CH), 129.2 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 127.5 (CH), 126.6 (2 x CH), 120.9 (C), 120.8 (C), 95.5 (C), 89.3 (C), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 298 ( $\text{M}^+$ , 100), 255 (70). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 299.1794, encontrada 299.1791.



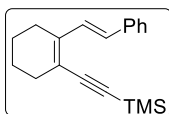
**(E)-3-((2-Estirilciclohex-1-en-1-il)etnil)tiofeno (E-21h).** Aceite amarillo. Rto. 80%.  $R_f = 0.12$  (hex/AcOEt, 100/1). Aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.73 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.62–7.50 (m, 3H), 7.46–7.20 (m, 5H), 6.71 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 2.59–2.32 (m, 4H), 2.05–1.66 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 140.5 (C), 137.9 (C), 129.9 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 126.6 (2 x CH), 125.4 (CH), 123.0 (C), 120.5 (C), 90.3 (C), 89.4 (C), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), un CH aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 290 ( $\text{M}^+$ , 100), 247 (74). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{S}$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ] 299.1794, encontrada 299.1791.



**(E)-3-((2-Estirilciclohex-1-en-1-il)propiolato de etilo (E-21i).** Sólido amarillo. Rto. 82%. P.f. = 87–89 °C. Aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.67–7.48 (m, 3H), 7.44–7.26 (m, 3H), 6.75 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.32 (c,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.54–2.35 (m, 4H), 1.92–1.62 (m, 4H), 1.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 154.5 (C), 147.3 (C), 137.1 (C), 130.2 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 126.9 (2 x CH), 117.0 (C), 86.8 (C), 86.5 (C), 61.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 280 ( $\text{M}^+$ , 53), 207 (82), 179 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ] 281.1536, encontrada 281.1532.

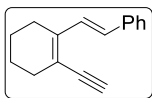


**(E)-((2-((2-(Hex-1-in-1-il)ciclohex-1-en-1-il)etnil)benzeno (E-21j).** Aceite amarillo. Rto. 83%.  $R_f = 0.11$  (hex/AcOEt, 100/1). Aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$  ligeramente contaminado.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.68 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 7.55–7.25 (m, 5H), 6.63 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 2.61–2.28 (m, 6H), 1.89–1.55 (m, 8H), 1.19–0.98 (m, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.8 (C), 138.2 (C), 129.7 (CH), 128.6 (2 x CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.5 (2 x CH), 121.4 (C), 96.3 (C), 81.1 (C), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 19.6 ( $\text{CH}_2$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 264 ( $\text{M}^+$ , 16), 187 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ] 265.1951, encontrada 265.1641.

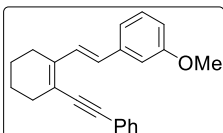


**(E)-Trimetil((2-estirilciclohex-1-en-1-il)etnil)silano (E-21k).** Aceite amarillo. Rto. 82%.  $R_f = 0.20$  (hex/AcOEt, 100/1). Aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 8.07 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.25–7.10 (m, 2H), 7.05 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 2.44–2.20 (m, 2H), 2.19–2.02 (m, 2H), 1.44–1.26 (m, 4H), 0.26 (s, 9H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 141.9 (C), 138.4 (C), 130.0 (CH), 129.0 (2 x CH), 128.6 (CH), 127.8 (2 x CH), 127.0 (CH), 121.0 (C), 106.7 (C), 100.1 (C), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 0.3 (3 x  $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 280 ( $\text{M}^+$ , 66), 265 (100), 205 (60). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{Si}$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ] 281.1720, encontrada 281.1721.

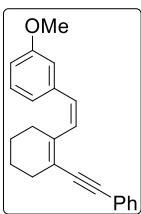




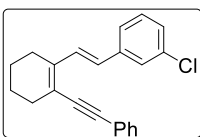
**(E)-2-(2-Etinilciclohex-1-en-1-il)vinil)benceno (E-21l).** Aceite transparente. Rto. 83%.  $R_f = 0.22$  (hex/AcOEt, 100/1). Aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.95 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 7.47–7.44 (m, 2H), 7.13–7.03 (m, 3H), 6.58 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.28–2.26 (m, 2H), 2.06–2.04 (m, 2H), 1.35–1.29 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 142.0 (C), 138.2 (C), 129.5 (CH), 129.0 (2 x CH), 128.9 (CH), 127.8 (CH), 127.1 (2 x CH), 119.9 (C), 84.4 (C), 83.4 (C), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 208 ( $\text{M}^+$ , 42), 180 (100), 165 (65). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  209.1325, encontrada 209.1318.



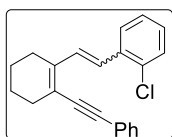
**(E)-1-Metoxi-3-(2-(2-feniletinil)ciclohex-1-en-1-il)vinil)benceno (E-21m).** Aceite amarillo. Rto. 80%.  $R_f = 0.23$  (hex/AcOEt, 100/1). Aislado como mezcla de isómeros  $E/Z = < 15/1$ . Datado el isómero *E*.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.73 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.55–7.52 (m, 2H), 7.38–7.28 (m, 4H), 7.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.65 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.48–2.46 (m, 4H), 1.81–1.73 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 160.0 (C), 140.6 (C), 139.5 (C), 131.4 (2 x 2 x CH), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 124.0 (C), 120.8 (C), 119.4 (CH), 113.4 (CH), 111.7 (CH), 95.4 (C), 90.0 (C), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 314 ( $\text{M}^+$ , 100), 283 (38). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  315.1730, encontrada 315.1736.



**(Z)-1-Metoxi-3-(2-(2-feniletinil)ciclohex-1-en-1-il)vinil)benceno (Z-21m).** Aceite amarillo.  $R_f = 0.23$  (hex/AcOEt, 100/1). Aislado como mezcla de isómeros  $E/Z = 1/12$ . Datado el isómero *Z*.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.49–7.46 (m, 2H), 7.36–7.27 (m, 4H), 6.98–6.95 (m, 2H), 6.87–6.86 (m, 1H), 6.75 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.47–2.42 (m, 2H), 2.18–2.15 (m, 2H), 1.75–1.71 (m, 2H), 1.64–1.61 (m, 2H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 159.3 (C), 142.3 (C), 139.9 (C), 131.6 (2 x CH), 131.5 (CH), 129.8 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (2 x CH), 127.9 (CH), 123.9 (C), 121.5 (CH), 119.6 (C), 113.9 (CH), 112.9 (CH), 94.2 (C), 90.3 (C), 55.2 ( $\text{CH}_3$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 314 ( $\text{M}^+$ , 100), 283 (38).

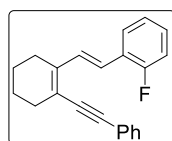


**(E)-1-Cloro-3-(2-(2-feniletinil)ciclohex-1-en-1-il)vinil)benceno (E-21n).** Aceite amarillo. Rto. 85%.  $R_f = 0.23$  (hex/AcOEt, 100/1). Aislado como mezcla de isómeros  $E/Z = 3/1$ . Datado el isómero *E*.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.79 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.63–7.28 (m, 9H), 6.63 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 2.53–2.47 (m, 4H), 1.81–1.77 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 140.1 (C), 139.9 (C), 134.6 (C), 131.42 (C), 131.38 (CH), 130.7 (CH), 129.9 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 127.3 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (CH), 124.5 (CH), 121.7 (C), 95.8 (C), 89.8 (C), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 318 ( $\text{M}^+$ , 100), 283 (64), 205 (60). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}$  [ $\text{M}$ ] $^+(-\text{H})$  317.1097, encontrada 317.1089.



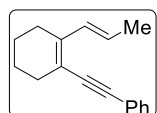
**1-Cloro-2-(2-(2-(feniletinil)ciclohex-1-en-1-il)vinil)benzeno (21o).**

Aceite amarillo. Rto. 83%.  $R_f = 0.21$  (hexano). Aislado como mezcla de isómero  $E/Z \sim 1,2/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.72–7.66 (m, 2H, may + min), 7.51–7.47 (m, 4H, may + min), 7.38–7.09 (m, 13H, may + min), 7.06 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H, may), 6.95 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H, min), 6.58 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H, min), 2.52–2.46 (m, 4H, may), 2.42–2.38 (m, 2H, min), 1.95–1.91 (m, 2H, min), 1.79–1.76 (m, 4H, may), 1.66–1.63 (m, 2H, min), 1.53–1.50 (m, 2H, min).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 141.5 (C), 140.6 (C), 137.3 (C), 135.9 (C), 133.5 (C), 133.2 (C), 132.8 (CH), 131.8 (CH), 131.5 (2 x CH), 131.4 (2 x CH), 131.0 (CH), 129.8 (CH), 129.1 (CH), 128.4 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.0 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 126.1 (CH), 123.82 (CH), 123.78 (CH), 121.8 (C), 121.1 (C), 95.5 (C), 94.9 (C), 90.0 (C), 89.8 (C), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), dos C aromáticos y un CH aromático no aparecen debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 318 ( $\text{M}^+$ , 30), 207 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}$  [ $(\text{M})^+(-\text{HCl})$ ] 282.1409, encontrada 309.2793.



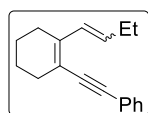
**(E)-1-Flúor-2-(2-(2-(feniletinil)ciclohex-1-en-1-il)vinil)benzeno (E-21p).**

Aceite amarillo. Rto. 85%.  $R_f = 0.35$  (hexano). Aislado como mezcla de isómeros  $E/Z = 2,5/1$ . Datado el isómero  $E$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.97 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 7.77–7.74 (m, 2H), 7.48–7.45 (m, 4H), 7.29–7.18 (m, 3H), 6.96 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 2.59–2.54 (m, 4H), 1.86–1.85 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 160.5 (d,  $J = 249.5$  Hz, C), 141.6 (C), 140.7 (2 x C), 131.5 (d,  $J = 8.1$  Hz, CH), 131.4 (2 x CH), 128.5 (d,  $J = 8.1$  Hz, CH), 128.4 (2 x CH), 128.0 (CH), 127.0 (d,  $J = 3.7$  Hz, CH), 125.8 (d,  $J = 11.8$  Hz, C), 124.0 (d,  $J = 24.4$  Hz, CH), 119.9 (d,  $J = 3.7$  Hz, CH), 115.7 (d,  $J = 22.2$  Hz, CH), 95.5 (C), 89.9 (C), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 302 ( $\text{M}^+$ , 100), 259 (75). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ] 303.1544, encontrada 303.1540.



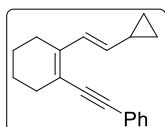
**(E)-((2-(Prop-1-en-1-il)ciclohex-1-en-1-il)etinil)benzeno (E-21q).**

Aceite amarillo. Rto. 79%.  $R_f = 0.12$  (hexano). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z = 1,2/1$ . Aislado como  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.51–7.48 (m, 2H), 7.37–7.29 (m, 3H), 6.93 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 5.85 (dq,  $J = 15.6, 6.7$  Hz, 1H), 2.38–2.30 (m, 4H), 1.88 (d,  $J = 5.5$  Hz, 3H), 1.72–1.67 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 140.8 (C), 132.0 (CH), 131.5 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 127.8 (CH), 125.4 (CH), 117.0 (C), 94.0 (C), 90.1 (C), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 18.86 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 222 ( $\text{M}^+$ , 48), 179 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}$  [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ] 295.1481, encontrada 295.1482.

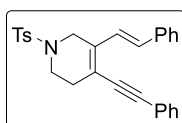


**((2-(But-1-en-1-il)ciclohex-1-en-1-il)etinil)benzeno (21r).** Aceite amarillo. Rto. 80%.  $R_f = 0.23$  (hex/AcOEt, 100/1). Aislado como mezcla de isómeros  $E/Z \sim 1,2/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.51–7.30

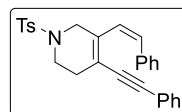
(m, 10H), 6.95 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.36 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 5.88 (dt,  $J = 15.7, 6.6$  Hz, 1H), 5.48 (dt,  $J = 11.9, 7.4$  Hz, 1H), 2.39–2.25 (m, 12H), 1.71–1.68 (m, 8H), 1.13–1.03 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 142.4 (C), 140.9 (C), 134.3 (CH), 132.4 (CH), 131.4 (4 x CH), 129.7 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.82 (CH), 127.76 (CH), 124.2 (C), 118.1 (C), 117.3 (C), 94.1 (C), 93.2 (C), 90.8 (C), 90.2 (C), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 23.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.43 ( $\text{CH}_2$ ), 22.41 ( $\text{CH}_2$ ), 14.7 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), un C aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 236 ( $\text{M}^+$ , 5), 207 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  237.1638, encontrada 237.1637.



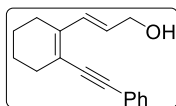
**(E)-((2-(2-Ciclopropilvinil)ciclohex-1-en-1-il)etnil)benzeno (E-21s)**. Aceite marrón. Rto. 84%.  $R_f = 0.15$  (hex/AcOEt, 100/1). Aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.56–7.44 (m, 2H), 7.40–7.30 (m, 4H), 7.02 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 5.33 (dd,  $J = 15.7, 9.0$  Hz, 1H), 2.67–2.18 (m, 4H), 1.84–1.61 (m, 4H), 0.89–0.78 (m, 2H), 0.52–0.44 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 140.3 (C), 134.5 (CH), 131.2 (2 x CH), 128.3 (CH), 128.2 (2 x CH), 127.7 (CH), 124.1 (C), 116.2 (C), 93.9 (C), 90.2 (C), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 14.9 (CH), 7.8 (2 x  $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 248 ( $\text{M}^+$ , 21), 220 (100), 207 (65). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  249.1638, encontrada 249.1637.



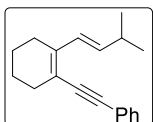
**(E)-4-(Feniletinil)-5-estiril-1-tosil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (E-21t)**. Aceite amarillo. Rto. 86%.  $R_f = 0.04$  (hex/AcOEt, 100/1). Aislado como mezcla de isómeros  $E/Z = 7/1$ . Datado el isómero  $E$ .  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.75–7.70 (m, 3H), 7.46–7.31 (m, 4H), 7.17–6.98 (m, 6H), 6.84 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.56 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.94 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.32–2.30 (m, 2H), 1.93 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 141.4 (C), 135.4 (C), 134.3 (C), 132.5 (C), 129.8 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.1 (CH), 127.0 (2 x CH), 126.8 (2 x CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 126.1 (2 x CH), 125.2 (2 x CH), 124.3 (CH), 121.7 (C), 116.6 (C), 95.4 (C), 86.6 (C), 43.3 ( $\text{CH}_2$ ), 40.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 19.2 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 439 ( $\text{M}^+$ , 100), 336 (22), 155 (16). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  440.1679, encontrada 440.1688.



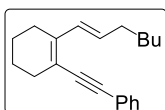
**(Z)-4-(Feniletinil)-5-estiril-1-tosil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (Z-21t)**. Sólido blanco. P.f. = 88–90 °C. Aislado como mezcla de isómeros  $E/Z = < 1/20$ . Datado el isómero  $Z$ .  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.41–7.34 (m, 4H), 7.10–6.96 (m, 8H), 6.79–6.76 (m, 2H), 6.71 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.81 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.31–2.27 (m, 2H), 1.94 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 142.9 (C), 138.4 (C), 137.5 (C), 133.8 (C), 132.2 (CH), 131.8 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 123.8 (C), 118.7 (C), 96.7 (C), 88.7 (C), 47.9 ( $\text{CH}_2$ ), 42.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), tres CH aromáticos no aparecen debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 439 ( $\text{M}^+$ , 100), 336 (22), 155 (16). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  440.1679, encontrada 440.1688.



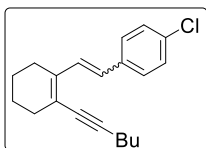
**(E)-3-(2-(Feniletinil)ciclohex-1-en-1-il)prop-2-en-1-ol (E-21u).** Aceite amarillo. Rto. 78%.  $R_f = 0.28$  (hex/AcOEt, 50/1). Aislado como mezcla de isómeros  $E/Z > 20/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.54–7.45 (m, 2H), 7.42–7.28 (m, 3H), 7.12 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 5.93 (dt,  $J = 15.8, 6.0$  Hz, 1H), 4.28 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 2.63–2.19 (m, 5H), 1.81–1.58 (m, 4H)  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.8 (C), 131.6 (C), 131.3 (CH), 128.3 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.9 (CH), 123.7 (CH), 119.8 (C), 94.6 (C), 89.6 (C), 63.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 238 ( $\text{M}^+$ , 8), 221 (30), 207 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 239.1430, encontrada 239.1416.



**(E)-((2-(3-Metilbut-1-en-1-il)ciclohex-1-en-1-il)etinil)benceno (E-21v).** Aceite amarillo. Rto. 75%.  $R_f = 0.20$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z \sim 1/1$ . Aislado como  $E/Z \sim 3,5/1$ . Datado el isómero  $E$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.59–7.56 (m, 2H), 7.40–7.33 (m, 3H), 6.94 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 5.81 (dd,  $J = 15.8, 7.0$  Hz, 1H), 2.41–2.32 (m, 4H), 1.72–1.70 (m, 4H), 1.11 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 140.9 (C), 132.6 (2 x CH), 131.4 (CH), 129.3 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (2 x CH), 121.9 (C), 117.5 (C), 81.7 (C), 74.1 (C), 31.8 (CH), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 250 ( $\text{M}^+$ , 8), 207 (100), 181 (73).

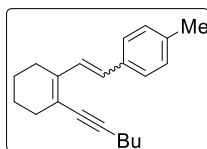


**(E)-((2-(Hept-1-en-1-il)ciclohex-1-en-1-il)etinil)benceno (E-21w).** Aceite amarillo. Rto. 78%.  $R_f = 0.20$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido como mezcla de isómeros  $E/Z \sim 1,5/1$ . Aislado como  $E/Z = 11/1$ . Datado el isómero  $E$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.58–7.28 (m, 5H), 6.91 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 5.83 (dt,  $J = 15.7, 7.0$  Hz, 1H), 2.38–2.19 (m, 6H), 1.71–1.34 (m, 9H), 0.94–0.90 (m, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 140.9 (C), 132.7 (CH), 131.5 (2 x CH), 130.6 (CH), 128.4 (2 x CH), 127.8 (CH), 124.3 (C), 117.2 (C), 94.1 (C), 90.2 (C), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.70 ( $\text{CH}_2$ ), 22.68 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 278 ( $\text{M}^+$ , <1), 207 (100).



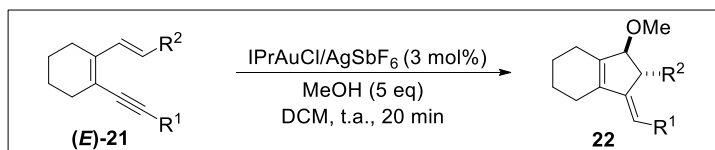
**1-Cloro-4-(2-(2-(hex-1-in-1-il)ciclohex-1-en-1-il)vinil)benceno (21x).** Aceite amarillo. Rto. 81%.  $R_f = 0.20$  (hex/AcOEt, 100/1). Aislado como mezcla de isómeros  $E/Z \sim 1,5/1$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.63 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H, may), 7.40 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, may), 7.33–7.26 (m, 6H, may + min), 6.64 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H, min), 6.54 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H, may), 6.41 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H, min), 2.51 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, may), 2.40–2.30 (m, 8H, may + min), 2.02–2.00 (m, 2H, min), 1.68–1.54 (m, 16H, may + min), 1.04 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, may), 0.97 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, min).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.6 (C), 138.5 (C), 137.1 (C), 136.7 (C), 132.7 (C), 132.5 (C), 132.4 (C), 130.3 (CH), 130.0 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.8 (C), 127.6 (2 x CH), 125.6 (CH), 122.1 (C), 120.8 (C), 96.5 (C), 95.4 (C), 81.3 (C), 81.0 (C), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 31.12 ( $\text{CH}_2$ ), 31.08 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5

(CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 19.5 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 13.74 (CH<sub>3</sub>), 13.68 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 298 (M<sup>+</sup>, 10), 263 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>Cl [(M)<sup>+</sup>(-H)] 297.1410, encontrada 297.1403.



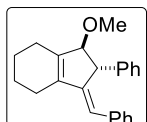
**1-(2-(2-(Hex-1-in-1-il)ciclohex-1-en-1-il)vinil)-4-metilbenceno (21y)**. Aceite amarillo. Rto. 83%. R<sub>f</sub> = 0.22 (hex/AcOEt, 100/1). Aislado como mezcla de isómeros *E/Z* ~ 1/1,5. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 7.98 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.94–6.85 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.33–2.05 (m, 16H), 1.45–1.36 (m, 13H), 0.85–0.77 (m, 5H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 140.7 (C), 139.1 (C), 137.1 (C), 136.6 (C), 136.3 (C), 136.0 (C), 131.8 (CH), 129.7 (2 x CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 127.6 (CH), 126.9 (2 x CH), 121.3 (C), 120.9 (C), 96.2 (C), 95.4 (C), 82.2 (C), 82.0 (C), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 22.82 (CH<sub>2</sub>), 22.77 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>), 19.8 (CH<sub>2</sub>), 19.7 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 278 (M<sup>+</sup>, 24), 263 (88), 221 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 279.2107, encontrada 279.2104.

## 2.2 Síntesis de los alquilidenciclopentenos metoxifuncionalizados 22

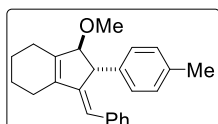


*Procedimiento general:* Una disolución de IPrAuCl (0,009 mmol, 6 mg) y AgSbF<sub>6</sub> (0,009 mmol, 4 mg) en DCM (0,5 mL) se agita durante 5 min para preformar el complejo catalítico. A continuación se añade metanol (5 eq., 1,5 mmol, 0,6 mL) y el correspondiente 1,3-dien-5-ino **21** (0,3 mmol) disuelto en DCM (0,4 mL). La reacción es agitada a t.a. hasta que el sustrato de partida se haya consumido totalmente, lo cual es determinado por GC-MS (aprox. 20 min). El crudo de reacción es filtrado por pipeta sobre sílica gel usando hexano como eluyente. Posteriormente, los disolventes son eliminados a baja presión y el residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/AcOEt como eluyente para obtener los correspondientes productos metoxifuncionalizados **22**.

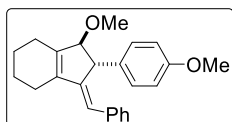
Los datos físicos y espectrocópicos de los alquilidenciclopentenos metoxifuncionalizados **22** resultantes se muestran a continuación.



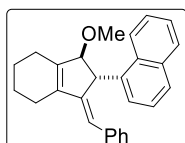
**(2*S*\*,3*R*\*)-1-((*E*)-Benciliden)-3-metoxi-2-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-indeno (22a).** Aceite amarillo. Rto. 86%.  $R_f = 0.18$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**21a** y como mezcla **22/23** = 1,2/1 a partir de (*E*/*Z* = 1,2/1)-**21a**. Aislado como único producto.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.35–6.99 (m, 10H), 6.45 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.53–2.31 (m, 3H), 2.23–2.01 (m, 1H), 1.89–1.77 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 147.8 (C), 143.4 (C), 142.9 (C), 141.8 (C), 137.3 (C), 128.71 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 126.18 (CH), 126.16 (CH), 119.4 (CH), 95.1 (CH), 56.4 ( $\text{CH}_3$ ), 52.7 (CH), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 316 ( $\text{M}^+$ , 100), 285 (87). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ (– $\text{CH}_3\text{O}$ )] 285.1638, encontrada 285.1637.



**(2*S*\*,3*R*\*)-1-((*E*)-Benciliden)-3-metoxi-2-(*p*-tolil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-indeno (22b).** Aceite amarillo. Rto. 87%.  $R_f = 0.20$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**21b**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.28–7.06 (m, 9H), 6.43 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.42–2.34 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.19–2.11 (m, 1H), 1.88–1.80 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 147.9 (C), 143.0 (C), 141.7 (C), 140.3 (C), 137.4 (C), 135.6 (C), 129.4 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 126.1 (CH), 119.3 (CH), 95.2 (CH), 56.4 ( $\text{CH}_3$ ), 52.2 (CH), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.14 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 330 ( $\text{M}^+$ , 98), 299 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ (– $\text{CH}_2\text{O}$ )] 301.1956, encontrada 301.1432.

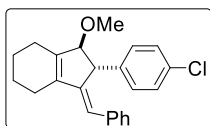


**(2*S*\*,3*R*\*)-1-((*E*)-Benciliden)-3-metoxi-2-(4-metoxifenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-indeno (22c).** Aceite amarillo. Rto. 86%.  $R_f = 0.15$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**21c**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.33–7.04 (m, 7H), 6.78 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.49–2.23 (m, 3H), 2.23–2.02 (m, 1H), 1.92–1.69 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 157.9 (C), 148.0 (C), 142.8 (C), 141.7 (C), 137.3 (C), 135.4 (C), 128.5 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 126.1 (CH), 119.3 (CH), 114.1 (2 x CH), 95.2 (CH), 56.4 ( $\text{CH}_3$ ), 55.2 ( $\text{CH}_3$ ), 51.8 (CH), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 315 (100), 346 ( $\text{M}^+$ , 90). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ (– $\text{CH}_3\text{O}$ )] 315.1743, encontrada 315.1742.

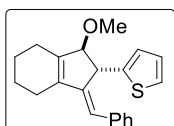


**1-((2*R*\*,3*R*\*)-1-((*E*)-Benciliden)-3-metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-inden-2-il)naftaleno (22d).** Aceite amarillo. Rto. 73 %.  $R_f = 0.20$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. = 15/1 a partir de (*E*)-**21d**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.51 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.77–7.54 (m, 3H), 7.20–6.94 (m, 7H), 6.55 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.56–2.29 (m, 3H), 2.21–2.05 (m, 1H), 1.96–1.76 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 147.6 (C), 143.5 (C), 141.5 (C), 138.4 (C), 137.2 (CH), 134.4 (CH), 131.7 (C), 129.1 (CH), 128.4 (2 x CH),

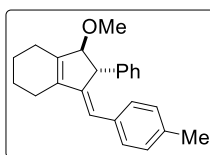
128.2 (CH), 127.1 (CH), 126.4 (CH), 126.1 (CH), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 123.9 (CH), 123.6 (C), 119.3 (CH), 93.4 (CH), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 49.4 (CH), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (2 x CH<sub>2</sub>), un C aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI) *m/z* (%) 334 (84), 366 (M<sup>+</sup>, 100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub> [(M+H)<sup>+</sup> (-CH<sub>3</sub>O)] 335.1794, encontrada 335.1796.



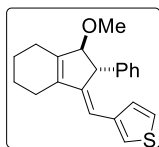
**(2S\*,3R\*)-1-((E)-Benciliden)-2-(4-clorofenil)-3-metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indeno (22e)**. Aceite amarillo. Rto. 85%. *R<sub>f</sub>* = 0.18 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**21e**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.24–7.19 (m, 6H), 7.13–7.10 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.48–2.39 (m, 3H), 2.19–2.13 (m, 1H), 1.85–1.82 (m, 4H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 147.4 (C), 142.7 (C), 141.9 (C), 141.7 (C), 137.1 (C), 131.7 (C), 128.84 (2 x CH), 128.76 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 126.3 (CH), 119.5 (CH), 94.9 (CH), 56.4 (CH<sub>3</sub>), 52.1 (CH), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 22.42 (CH<sub>2</sub>), 22.36 (CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 350 (M<sup>+</sup>, 6), 319 (100), 315 (25). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>Cl [(M+H)<sup>+</sup> (-CH<sub>3</sub>O)] 319.1248, encontrada 319.1249.



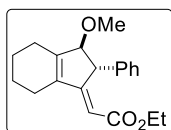
**2-((2S\*,3R\*)-1-((E)-Benciliden)-3-metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-2-il)tiofeno (22f)**. Aceite amarillo. Rto. 83%. *R<sub>f</sub>* = 0.23 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**21f**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.33–7.23 (m, 4H), 7.17–7.13 (m, 1H), 7.10 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.84–6.81 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.46–2.34 (m, 3H), 2.22–2.10 (m, 1H), 1.86–1.75 (m, 4H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 147.4 (C), 146.7 (C), 142.2 (C), 141.5 (C), 137.3 (C), 128.7 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 124.2 (CH), 123.5 (CH), 119.8 (CH), 95.2 (CH), 56.9 (CH<sub>3</sub>), 47.9 (CH), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (2 x CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 291 (100), 322 (M<sup>+</sup>, 98). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>S [(M+H)<sup>+</sup> (-CH<sub>3</sub>O)] 291.1202, encontrada 291.1199.



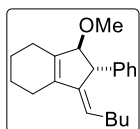
**(1R\*,2S\*)-1-Metoxi-3-((E)-4-metilbenciliden)-2-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indeno (22g)**. Aceite amarillo. Rto. 81%. *R<sub>f</sub>* = 0.21 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**21g**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.26–7.09 (m, 7H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.39–2.34 (m, 4H), 2.26 (s, 1H), 1.87–1.76 (m, 4H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 146.7 (C), 143.5 (C), 143.1 (C), 141.1 (C), 135.9 (C), 128.9 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 126.2 (CH), 119.4 (CH), 95.1 (CH), 56.3 (CH<sub>3</sub>), 52.7 (CH), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 330 (M<sup>+</sup>, 98), 299 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub> [(M+H)<sup>+</sup> (-CH<sub>3</sub>O)] 299.1794, encontrada 299.1793.



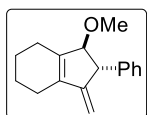
**3-(((2S\*,3R\*,E)-3-Metoxi-2-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-1-iliden)metil)tiofeno (22h).** Aceite amarillo. Rto. 79%.  $R_f = 0.15$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**21h**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.32–7.21 (m, 5H), 7.14–7.11 (m, 1H), 6.98 (dd,  $J = 6.8, 3.9$  Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.42–2.36 (m, 3H), 2.17–2.11 (m, 1H), 1.86–.79 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 146.4 (C), 143.3 (C), 142.6 (C), 141.5 (C), 138.8 (C), 128.9 (2 x CH), 128.5 (CH), 127.4 (2 x CH), 126.3 (CH), 124.7 (CH), 122.1 (CH), 113.5 (CH), 94.9 (CH), 56.2 ( $\text{CH}_3$ ), 52.7 (CH), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 322 ( $\text{M}^+$ , 9), 290 (100), 261 (30). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{S}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $-\text{CH}_3\text{O}$ )] 291.1202, encontrada 291.1201.



**2-(((2S\*,3R\*,E)-3-Metoxi-2-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-1-iliden)acetato de etilo (22i).** Aceite amarillo. Rto. 84%.  $R_f = 0.24$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**21i**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.32–7.28 (m, 2H), 7.21–7.17 (m, 2H), 7.07–7.01 (m, 1H), 5.88 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.95–3.75 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.34–2.29 (m, 1H), 1.89–1.88 (m, 3H), 1.51–1.32 (m, 4H), 0.84 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 166.1 (C), 165.5 (C), 152.0 (C), 144.7 (C), 141.4 (C), 128.6 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 126.3 (CH), 108.8 (CH), 94.2 (CH), 59.5 ( $\text{CH}_2$ ), 56.6 ( $\text{CH}_3$ ), 53.4 (CH), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 312 ( $\text{M}^+$ , 100), 239 (60), 207 (90). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$  [( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ] 335.1618, encontrada 335.1619.



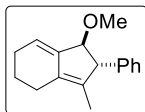
**(1R\*,2S\*,E)-1-Metoxi-3-pentilidene-2-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indeno (22j).** Aceite amarillo. Rto. 85%.  $R_f = 0.21$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**21j**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.32–7.27 (m, 2H), 7.22–7.14 (m, 3H), 5.32 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.37–2.06 (m, 4H), 1.77–1.75 (m, 6H), 1.16–1.10 (m, 4H), 0.76 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 147.1 (C), 145.3 (C), 141.5 (C), 139.8 (C), 128.6 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 125.9 (CH), 119.7 (CH), 94.8 (CH), 56.2 ( $\text{CH}_3$ ), 52.2 (CH), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 14.00 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 296 ( $\text{M}^+$ , 6), 265 (100).



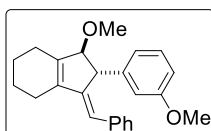
**(1R\*,2S\*)-1-Metoxi-3-metilene-2-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indeno (22l).** Aceite amarillo. Rto. 54%.  $R_f = 0.12$  (hexano). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**21l** y (*E*)-**21k**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.30–7.14 (m, 5H), 4.82 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.71 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.40–2.35 (m, 1H), 2.17–2.15 (m, 3H), 1.76–1.72 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 156.2 (C), 144.9 (C), 143.4 (C), 139.9 (C), 128.6 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 126.3 (CH), 101.8 ( $\text{CH}_2$ ), 93.9 (CH), 56.8 ( $\text{CH}_3$ ), 55.7 (CH), 24.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%)



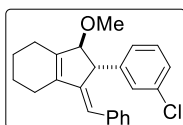
240 ( $M^+$ , 75), 209 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{17}H_{21}O^+$  [( $M+H$ ) $^+$ ] 241.1587, encontrada 241.1571.



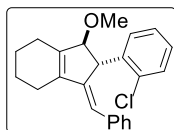
**(1*R*\*,2*S*\*)-1-Metoxi-3-metil-2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1*H*-indeno (22'1)**. Aceite transparente. Rto. 45%.  $R_f$  = 0.12 (hexano). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**21i** y (*E*)-**21k** ligeramente contaminado con **22i**.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.32–7.23 (m, 3H), 7.14–7.11 (m, 2H), 5.78 (t,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.40 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.26–2.24 (m, 2H), 1.81–1.74 (m, 2H), 1.56 (s, 3H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 144.8 (C), 143.4 (C), 136.5 (C), 134.3 (C), 128.5 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 126.3 (CH), 119.6 (CH), 88.1 (CH), 61.1 (CH), 56.1 (CH<sub>3</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 12.6 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 240 ( $M^+$ , 88), 209 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{16}H_{17}$  [( $M+H$ ) $^+$  ( $-CH_3O$ )] 209.1325, encontrada 209.1321.



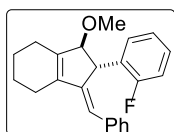
**(2*R*\*,3*S*\*)-1-((*E*)-Benciliden)-3-metoxi-2-(3-metoxifenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-indeno (22m)**. Aceite amarillo. Rto. 82%.  $R_f$  = 0.10 (hexano). Obtenido como mezcla de productos **22/23** >20/1 a partir de (*E/Z* >15/1)-**21m** y como mezcla **22/23** = 1/8 a partir de (*E/Z* = 1/12)-**21m**. Aislado como un único producto.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  (ppm)  $\delta$  7.32 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08–7.00 (m, 2H), 6.95–6.84 (m, 3H), 6.52 (dd,  $J$  = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.52–2.27 (m, 1H), 2.27–2.04 (m, 2H), 2.04–1.80 (m, 1H), 1.65–1.43 (m, 4H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  (ppm) 160.6 (C), 148.4 (C), 145.7 (C), 142.5 (2 x C), 137.9 (C), 130.0 (CH), 129.0 (2 x CH), 128.4 (2x CH), 126.5 (CH), 120.22 (CH), 119.7 (CH), 114.2 (CH), 111.3 (CH), 95.5 (CH), 56.1 (CH<sub>3</sub>), 54.6 (CH<sub>3</sub>), 53.4 (CH), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 346 ( $M^+$ , 10), 315 (20), 284 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{23}H_{23}O$  [( $M+H$ ) $^+$  ( $-CH_2O$ )] 315.1749, encontrada 315.1739.



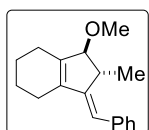
**(2*R*\*,3*S*\*)-1-((*E*)-Benciliden)-2-(3-clorofenil)-3-metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-indeno (22n)**. Aceite amarillo. Rto. 56%.  $R_f$  = 0.10 (hexano). Obtenido como mezcla de productos **22/23** = 2,5/1 a partir de (*E/Z* = 3/1)-**21n**. Aislado como un único producto.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm)  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.19–7.10 (m, 9H), 6.44 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.41–2.32 (m, 3H), 2.17–2.11 (m, 1H), 1.83–1.80 (m, 4H)  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 147.3 (C), 145.6 (C), 142.81 (C), 141.80 (C), 137.1 (C), 134.4 (C), 129.9 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 127.6 (CH), 126.41 (CH), 126.38 (CH), 125.9 (CH), 119.7 (CH), 94.8 (CH), 56.4 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 350 ( $M^+$ , <1), 319 (80) 315 (75). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{23}H_{22}ClO$  [( $M$ ) $^+$  ( $-H$ )] 349.1359, encontrada 349.1345.



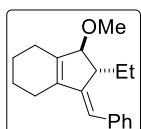
**(2R\*,3R\*)-1-((E)-Benciliden)-2-(2-clorofenil)-3-metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indeno (22o).** Aceite amarillo. Rto. 42%.  $R_f = 0.11$  (hexano). Obtenido como mezcla de productos **22/23** = 1,2/1 a partir de (*E/Z* = 1,2/1)-**21o**. Aislado como un único producto.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.36 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.20–7.17 (m, 4H), 7.10–7.04 (m, 3H), 6.91 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.43–2.38 (m, 3H), 2.17–2.09 (m, 1H), 1.86–1.79 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 148.0 (C), 142.4 (CH), 140.7 (C), 137.1 (C), 133.5 (C), 131.7 (C), 130.6 (C), 129.5 (CH), 128.25 (2 x CH), 128.15 (2 x CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 126.3 (CH), 119.3 (CH), 94.2 (CH), 57.1 ( $\text{CH}_3$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 350 ( $\text{M}^+$ , <1), 319 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClO}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ( $-\text{CH}_3\text{O}$ )] 319.1248, encontrada 319.1249.



**(2R\*,3R\*)-1-((E)-Benciliden)-2-(2-fluorofenil)-3-metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indeno (22p).** Aceite amarillo. Rto. 60%.  $R_f = 0.12$  (hexano). Obtenido como mezcla de productos **22/23** = 3/1 a partir de (*E/Z* = 2,5/1)-**21p**. Aislado como un único producto.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.20–6.91 (m, 9H), 6.42 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.42–2.40 (m, 3H), 2.17–2.11 (m, 1H), 1.84–1.81 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 160.4 (d,  $J = 244.5$  Hz, C), 147.4 (C), 142.5 (C), 142.3 (C), 137.2 (C), 130.1 (d,  $J = 14.5$  Hz, C), 128.4 (d,  $J = 4.2$  Hz, CH), 128.2 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.9 (d,  $J = 8.4$  Hz, CH), 126.2 (CH), 124.4 (d,  $J = 3.4$  Hz, CH), 119.3 (CH), 115.1 (d,  $J = 22.5$  Hz, CH), 94.4 (CH), 57.0 (d,  $J = 3.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 45.4 (d,  $J = 2.5$  Hz, CH), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 334 ( $\text{M}^+$ , 100), 303 (80). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FNaO}$  [( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ] 357.1625, encontrada 357.1605.

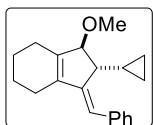


**(2S\*,3R\*)-1-((E)-Benciliden)-3-metoxi-2-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indeno (22q).** Aceite amarillo. Rto. 89%.  $R_f = 0.10$  (hexano). Obtenido con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**21q** y como mezcla de productos **22/23** = 1,2/1 a partir de (*E/Z* = 1,2/1)-**21q**. Aislado como único producto.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.48–7.14 (m, 5H), 6.21 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.33 (c,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 2.44–2.37 (m, 1H), 2.26–2.13 (m, 3H), 1.80–1.73 (m, 4H), 1.11 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 151.0 (C), 142.1 (C), 140.9 (C), 138.0 (C), 128.44 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 126.0 (CH), 117.2 (CH), 93.7 (CH), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ), 40.4 (CH), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 18.7 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 254 ( $\text{M}^+$ , 82), 223 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ( $-\text{CH}_3\text{O}$ )] 223.1481, encontrada 223.1475.

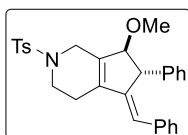


**(2R\*,3S\*)-1-((E)-Benciliden)-2-etil-3-metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indeno (22r).** Aceite amarillo. Rto. 38%.  $R_f = 0.12$  (hexano). Obtenido como mezcla de productos **22/23** = 1/1 a partir de (*E/Z* = 1,2/1)-**21r**. Aislado como un único producto.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.43 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.22–7.17 (m, 2H), 7.07–7.00 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.31 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.47–2.42 (m, 1H), 2.05–2.03

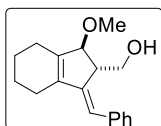
(m, 3H), 1.78–1.65 (m, 1H), 1.54–1.50 (m, 4H), 1.25–1.20 (m, 1H), 0.87 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 150.6 (C), 143.4 (C), 141.3 (C), 138.7 (C), 128.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 126.4 (CH), 117.6 (CH), 91.0 (CH), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 47.5 (CH), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 11.8 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 268 ( $\text{M}^+$ , 86), 237 (100).



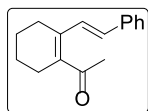
**(2S\*,3R\*)-1-((E)-Benciliden)-2-ciclopropil-3-metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indeno (22s)**. Aceite amarillo. Rto. 78%.  $R_f = 0.12$  (hexano). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**21s**.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.48 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.35 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.22 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.21 (dd,  $J = 7.1$ , 1.3 Hz, 1H), 2.43–2.02 (m, 4H), 1.81–1.70 (m, 4H), 0.93–0.78 (m, 1H), 0.33–0.09 (m, 3H), -0.00–0.11 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 148.2 (C), 142.5 (C), 141.8 (C), 138.6 (C), 128.7 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 126.2 (CH), 118.7 (CH), 91.4 (CH), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ), 46.5 (CH), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 14.7 (CH), 3.0 ( $\text{CH}_2$ ), 2.7 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 280 ( $\text{M}^+$ , 4), 249 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $-\text{CH}_3\text{O}$ )] 249.1638, encontrada 249.1640.



**(6R\*,7S\*,E)-5-Benciliden-7-metoxi-6-fenil-2-tosil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[c]piridina (22t)**. Aceite transparente. Rto. 78%.  $R_f = 0.06$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido como mezcla de productos **22/23** = 6/1 a partir de (*E/Z* = 7/1)-**21t** y como mezcla **22/23** = 1/21 a partir de (*E/Z* = 1/20)-**21t**. Aislado como un único producto.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.19–7.15 (m, 4H), 7.06–6.78 (m, 6H), 6.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.13–3.75 (m, 3H), 3.34–3.19 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.00–2.89 (m, 1H), 2.14–2.02 (m, 2H), 1.91 (s, 3H)  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 146.4 (C), 143.1 (C), 143.0 (C), 141.1 (C), 137.2 (C), 137.0 (C), 135.0 (C), 129.8 (2 x CH), 129.04 (2 x CH), 129.02 (2 x CH), 127.0 (CH), 126.7 (CH), 121.4 (CH), 93.7 (CH), 56.3 ( $\text{CH}_3$ ), 53.7 (CH), 45.2 ( $\text{CH}_2$ ), 43.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), tres (2 x CH) aromáticos no aparecen debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 471 ( $\text{M}^+$ , 78), 440 (100), 316 (21). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{S}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ] 472.1941, encontrada 472.1930.

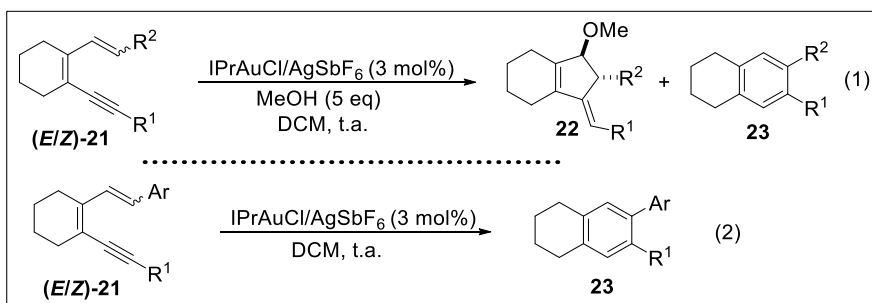


**((2R\*,3R\*)-1-((E)-Benciliden)-3-metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-2-il)metanol (22u)**. Aceite amarillo. Rto. 64%.  $R_f = 0.12$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. >20/1 a partir de (*E*)-**21u**.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.43–7.28 (m, 4H), 7.21 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.73 (dd,  $J = 10.6$ , 3.7 Hz, 1H), 3.49 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.35 (dd,  $J = 10.6$ , 8.2 Hz, 1H), 2.48–2.36 (m, 1H), 2.30–2.10 (m, 3H), 1.82–1.69 (m, 4H), 1.46 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 145.4 (C), 143.7 (C), 141.4 (C), 137.7 (C), 128.7 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 126.5 (CH), 118.5 (CH), 89.2 ( $\text{CH}_2$ ), 62.9 (CH), 56.2 ( $\text{CH}_3$ ), 49.0 (CH), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 270 ( $\text{M}^+$ , <1), 220 (72), 203 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}$  [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $-\text{CH}_3\text{O}$ )] 239.1430, encontrada 239.1427.



**(E)-1-(2-Estirilciclohex-1-en-1-il)etan-1-ona (24).** Aceite amarillo.  $R_f = 0.16$  (hexano). Obtenido como subproducto a partir de (E)-**21k** y (E)-**21l**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.45–7.43 (m, 2H), 7.36–7.29 (m, 4H), 6.73 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 2.49–2.42 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.76–1.74 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 205.5 (C), 138.4 (C), 137.5 (C), 137.1 (C), 130.0 (CH), 128.7 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.8 (CH), 126.9 (2 x CH), 30.2 (CH<sub>3</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 266 ( $\text{M}^+$ , 100), 221 (25). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 227.1430, encontrada 227.1435.

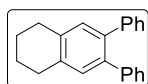
### 2.3 Síntesis de los dihidronaftalenos 23



*Procedimiento general (Ec.1):* Se sigue el mismo procedimiento que para la síntesis de los alquilidenciclopentenos metoxifuncionalizados **22** partiendo de mezclas de isómeros geométricos *E/Z*.

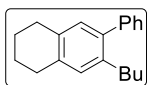
*Procedimiento general (Ec.2):* Una disolución de  $\text{IPrAuCl}$  (0,009 mmol, 6 mg) y  $\text{AgSbF}_6$  (0,009 mmol, 4 mg) en  $\text{DCM}$  (0,5 mL) se agita durante 5 min para preformar el complejo catalítico. A continuación se añade el correspondiente 1,3-dien-5-ino **21** (0,3 mmol) disuelto en  $\text{DCM}$  (0,4 mL). La reacción es agitada a t.a. hasta que el sustrato de partida se haya consumido totalmente, lo cual es determinado por GC-MS (aprox. 10 min). El crudo de reacción es filtrado por pipeta sobre sílica gel usando hexano como eluyente. Posteriormente, los disolventes son eliminados a baja presión y el residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/ $\text{AcOEt}$  como eluyente para obtener los correspondientes dihidronaftalenos **23**.

Los datos físicos y espectrocópicos de los dihidronaftalenos **23** resultantes se muestran a continuación.

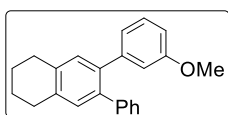


**6,7-Difenil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (23a).** Aceite amarillo. Rto. 82%.  $R_f = 0.28$  (hexano). Obtenido y aislado como un único producto a partir de (*E/Z* = 3/1)-**21a**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.23–7.14 (m, 12H), 2.91–2.87 (m, 4H), 1.92–1.88 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm)

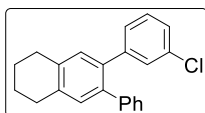
141.7 (2 x C), 138.0 (2 x C), 136.6 (2 x C), 131.4 (2 x CH), 130.0 (4 x CH), 127.9 (4 x CH), 126.3 (2 x CH), 29.2 (2 x CH<sub>2</sub>), 23.4 (2 x CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 284 (M<sup>+</sup>, 100), 241 (22). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 285.1638, encontrada 285.1638.



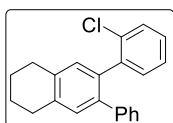
**6-Butil-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (23j).** Aceite amarillo. Rto. 87%. R<sub>f</sub> = 0.32 (hexano). Obtenido y aislado como un único producto a partir de (*E/Z* = 1,4/1)-**21j**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 7.35 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.2, 6.4 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 2.73–2.56 (m, 6H), 1.63–1.59 (m, 4H), 1.48–1.45 (m, 2H), 1.17 (dq, *J* = 14.4, 7.3 Hz, 2H), 0.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 143.0 (C), 139.8 (C), 137.5 (C), 136.1 (C), 134.4 (C), 131.1 (CH), 130.2 (CH), 129.8 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 126.8 (CH), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (2 x CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 264 (M<sup>+</sup>, 100), 207 (65), 187 (56). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub> [(M)<sup>+</sup>] 263.1800, encontrada 263.1791.



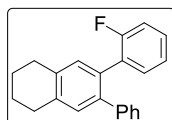
**6-(3-Metoxifenil)-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (23m).** Aceite amarillo. Rto. 78%. R<sub>f</sub> = 0.30 (hexano). Obtenido y aislado como un único producto a partir de (*E/Z* = 2/1)-**21m**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 7.27–7.24 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05–7.00 (m, 2H), 6.92–6.88 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.65–2.61 (m, 4H), 1.63–1.59 (m, 4H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 159.9 (C), 143.8 (C), 142.6 (C), 138.5 (C), 138.4 (C), 136.5 (C), 136.5 (C), 131.7 (CH), 131.6 (CH), 130.3 (2 x CH), 129.2 (CH), 128.2 (2 x CH), 126.5 (CH), 122.8 (CH), 115.9 (CH), 112.7 (CH), 54.6 (CH), 29.4 (2 x CH<sub>2</sub>), 23.7 (2 x CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 314 (M<sup>+</sup>, 52), 207 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 315.1743, encontrada 315.1739.



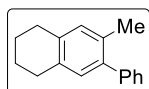
**6-(3-Clorofenil)-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (23n).** Sólido blanco. Rto. 86%. P.f. = 90–92 °C. Obtenido y aislado como un único producto a partir de (*E/Z* = 3/1)-**21n**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.28–7.08 (m, 10H), 6.99–6.94 (m, 1H), 2.91–2.87 (m, 4H), 1.92–1.88 (m, 4H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 143.6 (C), 141.2 (C), 138.0 (C), 137.2 (C), 136.8 (C), 136.5 (C), 133.8 (CH), 131.5 (CH), 131.2 (2 x CH), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (2 x CH), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (2 x CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 318 (M<sup>+</sup>, 100), 283 (55). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub> [(M)<sup>+</sup>(-HCl)] 282.1409 encontrada 282.2793.



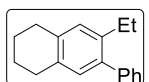
**6-(2-Clorofenil)-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (23o).** Aceite amarillo. Rto. 36%. R<sub>f</sub> = 0.32 (hexano). Obtenido como mezcla **22/23** = 1,2/1 a partir de (*E/Z* = 1,2/1)-**21o**. Aislado como un único producto. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.36–7.33 (m, 1H), 7.24–7.15 (m, 9H), 7.12 (s, 1H), 2.92–2.91 (m, 4H), 1.94–1.92 (m, 4H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 141.3 (C), 140.6 (C), 138.7 (C), 137.2 (C), 136.1 (C), 135.3 (C), 133.5 (C), 132.4 (CH), 131.5 (CH), 130.8 (CH), 129.45 (2 x CH), 129.37 (2 x CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (2 x CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 318 (M<sup>+</sup>, 100), 207 (25).



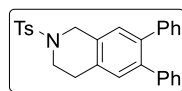
**6-(2-Fluorofenil)-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (23p).** Aceite amarillo. Rto. 20%.  $R_f = 0.30$  (hexano). Obtenido como mezcla **22/23** = 3/1 a partir de (*E/Z* = 2,5/1)-**21p**. Aislado como un único producto. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.29–7.26 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.07–6.99 (m, 5H), 6.80–6.70 (m, 3H), 2.60–2.58 (m, 4H), 1.60–1.57 (m, 4H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  (ppm) 160.4 (d,  $J = 246.0$  Hz, C), 142.3 (C), 139.6 (C), 137.2 (C), 136.2 (C), 132.7 (d,  $J = 3.5$  Hz, CH), 132.1 (CH), 131.3 (CH), 129.7 (2 x CH), 128.8 (d,  $J = 7.9$  Hz, CH), 128.2 (2 x CH), 126.7 (CH), 123.9 (d,  $J = 3.6$  Hz, CH), 115.73 (d,  $J = 22.5$  Hz, CH) 29.4 ( $CH_2$ ), 29.3 ( $CH_2$ ) 23.6 (2 x  $CH_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 302 ( $M^+$ , 100), 259 (92). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{22}H_{20}F$  [ $(M+H)^+$ ] 303.1544, encontrada 303.1539.



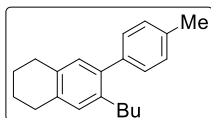
**6-Metil-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (23q).** Aceite amarillo. Rto. 37%.  $R_f = 0.32$  (hexano). Obtenido como mezcla **22/23** = 1,2/1 a partir de (*E/Z* = 1,2/1)-**21q**. Aislado como un único producto. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.50–7.38 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 2.87–2.85 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.92–1.88 (m, 4H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 142.2 (C), 139.5 (C), 136.3 (C), 134.6 (C), 132.4 (C), 131.1 (CH), 130.6 (CH), 129.4 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 126.7 (CH), 29.2 ( $CH_2$ ), 29.1 ( $CH_2$ ), 23.5 ( $CH_2$ ), 23.5 ( $CH_2$ ), 20.1 ( $CH_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 222 ( $M^+$ , 100), 207 (40), 145 (35). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{17}H_{17}$  [ $(M)^+$ ] 221.1322, encontrada 221.1330.



**6-Etil-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (23r).** aceite amarillo. Rto. 38%.  $R_f = 0.25$  (hexano). Obtenido con r.d. = 1/1 a partir de (*E/Z* = 1,2/1)-**21r**. Aislado como un único producto. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.34–7.31 (m, 2H), 7.24–7.19 (m, 3H), 6.95 (s, 2H), 2.65–2.55 (m, 6H), 1.62–1.60 (m, 4H), 1.05 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  (ppm) 143.0 (C), 139.6 (C), 138.9 (C), 136.3 (C), 134.4 (C), 131.1 (CH), 129.7 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 126.8 (CH), 29.5 ( $CH_2$ ), 29.3 ( $CH_2$ ), 26.3 ( $CH_2$ ), 23.8 (2 x  $CH_2$ ), 16.2 ( $CH_3$ ), un CH aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 236 ( $M^+$ , 100), 179 (80). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{18}H_{21}$  [ $(M+H)^+$ ] 237.1638, encontrada 237.1637.

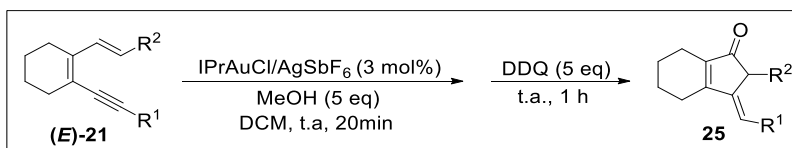


**6,7-Difenil-2-tosil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (23t).** Sólido amarillo. Rto. 78%. P.f. = 166–168 °C. Obtenido y aislado como un único producto a partir de (*E/Z* = 1/3)-**21t**. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.74 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.11–7.01 (m, 10H), 6.88–6.81 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.11 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.51 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 1.92 (s, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (75.4 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  (ppm) 143.1 (C), 141.8 (C), 141.6 (C), 139.4 (C), 139.0 (C), 134.7 (C), 132.7 (C), 131.5 (C), 131.2 (CH), 130.2 (2 x CH), 129.7 (2 x CH), 129.0 (CH), 128.3 (4 x CH), 128.2 (4 x CH), 126.8 (2 x CH), 47.8 ( $CH_2$ ), 44.0 ( $CH_2$ ), 28.7 ( $CH_2$ ), 21.1 ( $CH_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 439 ( $M^+$ , 100), 284 (54). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{28}H_{26}NO_2S$  [ $(M+H)^+$ ] 440.1679, encontrada 440.1687.



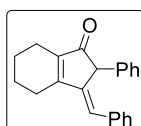
**6-Butil-7-(*p*-tolil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (23y).** Aceite amarillo. Rto. 86%.  $R_f = 0.28$  (hexano). Obtenido y aislado como un único producto a partir de (*E/Z* = 1/1,5)-**21y**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.23–7.07 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.89–2.78 (m, 4H), 2.63–2.52 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.88–1.86 (m, 4H), 1.50–1.46 (m, 2H), 1.32–1.27 (m, 2H), 0.86 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139.2 (2 x C), 137.5 (C), 136.1 (C), 136.0 (C), 134.3 (C), 130.8 (CH), 129.8 (CH), 129.3 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 23.4 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_2$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 278 ( $\text{M}^+$ , 100), 263 (78). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  279.2107, encontrada 279.2088.

## 2.4 Síntesis de las alquilidenciclopentanonas 25

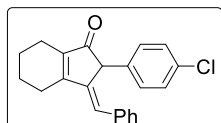


*Procedimiento general:* Una disolución de  $\text{IPrAuCl}$  (0,009 mmol, 6 mg) y  $\text{AgSbF}_6$  (0,009 mmol, 4 mg) en  $\text{DCM}$  (0,5 mL) se agita durante 5 min para preformar el complejo catalítico. A continuación, se añade metanol (5 eq., 1,5 mmol, 0,6 mL) y el correspondiente 1,3-dien-5-ino **21** (0,3 mmol) disuelto en  $\text{DCM}$  (0,4 mL). La reacción es agitada a t.a. hasta que el sustrato de partida se haya consumido totalmente, lo cual es determinado por GC-MS (aprox. 20 min). Posteriormente, se añade DDQ (5eq., 1,5 mmol, 0,34 g) y se deja agitando a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción es diluida con agua (5 mL) y extraída con  $\text{DCM}$  ( $3 \times 5$  mL). Los disolventes son eliminados a baja presión y el residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/ $\text{AcOEt}$  como eluyente para obtener las correspondientes ciclopentanonas **25**.

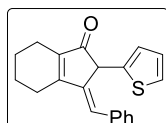
Los datos físicos y espectrocópicos de las alquilidenciclopentanonas **25** resultantes se muestran a continuación.



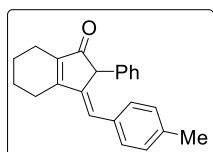
**(*E*)-3-Benciliden-2-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-1-ona (25a).** Aceite amarillo. Rto. 78%.  $R_f = 0.14$  (hex/ $\text{AcOEt}$ , 100/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**21a**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.19–7.16 (m, 10H), 6.75 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 2.74 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.43–2.24 (m, 2H), 1.97–1.88 (m, 2H), 1.85–1.74 (m, 2H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 203.7 (C), 168.1 (C), 140.2 (C), 138.9 (C), 136.6 (C), 135.5 (C), 129.6 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 127.81 (CH), 127.75 (2 x CH), 127.0 (CH), 123.6 (CH), 54.8 (CH), 23.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ), 20.9 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 300 ( $\text{M}^+$ , 100), 207 (20). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NaO}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  323.1406, encontrada 323.1408.



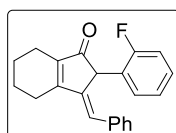
**(E)-3-Benciliden-2-(4-clorofenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-1-ona (25e).** Sólido amarillo. Rto. 72%. P.f. = 169–171 °C. Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (E)-21e. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 7.28–7.17 (m, 9H), 6.75 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.72 (dd, *J* = 6.1, 5.4 Hz, 2H), 2.34–2.28 (m, 2H), 1.93–1.87 (m, 2H), 1.80–1.75 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 203.1 (C), 168.1 (C), 139.7 (C), 138.9 (C), 135.4 (C), 135.1 (C), 132.8 (C), 129.6 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.0 (CH), 124.0 (CH), 54.0 (CH), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 334 (M<sup>+</sup>, 32), 207 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClO [(M+H)<sup>+</sup>] 335.1197, encontrada 335.1198.



**(E)-3-Benciliden-2-(tiofen-2-il)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-1-ona (25f).** Aceite amarillo. Rto. 72%. *R<sub>f</sub>* = 0.14 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (E)-21f. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 7.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.02–6.91 (m, 4H), 6.66 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 2.24–2.08 (m, 1H), 2.06–2.00 (m, 3H), 1.31–1.23 (m, 4H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 200.6 (C), 165.9 (C), 140.6 (C), 139.1 (C), 138.3 (C), 136.1 (C), 129.9 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 126.9 (CH), 125.7 (CH), 124.5 (CH), 123.7 (CH), 50.2 (CH), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 306 (M<sup>+</sup>, 100), 207 (40); **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>OS [(M+H)<sup>+</sup>] 307.1151, encontrada 307.1152.



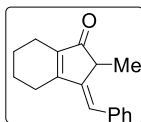
**(E)-3-(4-Metilbenciliden)-2-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-1-ona (25g).** Aceite amarillo. Rto. 77%. *R<sub>f</sub>* = 0.14 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (E)-21g. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.28–7.15 (m, 7H), 6.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 2.72 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.40–2.30 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.93–1.89 (m, 2H), 1.80–1.75 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 203.7 (C), 168.2 (C), 139.1 (C), 138.4 (C), 137.9 (C), 136.8 (C), 132.7 (C), 129.6 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 126.9 (CH), 123.6 (CH), 54.9 (CH), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 314 (M<sup>+</sup>, 60), 207 (100); **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>] 315.1745, encontrada 315.1739.



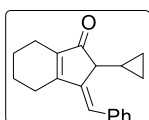
**(E)-3-Benciliden-2-(2-flúorfenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-1-ona (25p).** Sólido amarillo. Rto. 48%. P.f. = 109–111 °C. Obtenido como mezcla ~ 1/1 de (25p/23p) a partir de (E/Z ~ 1/1)-21p. Aislado como un único producto. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 7.19 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.00–6.95 (m, 2H), 6.86–6.74 (m, 3H), 6.63–6.55 (m, 1H), 6.52 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.22–2.08 (m, 4H), 1.38–1.30 (m, 4H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 201.5 (C), 166.2 (C), 162.0 (d, *J* = 245.8 Hz, C), 141.0 (C), 139.7 (C), 136.0 (C), 129.4 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.5 (d, *J* = 7.9 Hz, CH), 125.3 (d, *J* = 15.1 Hz, CH), 124.1 (d, *J* = 3.4 Hz, C), 123.0 (CH), 115.7 (d, *J* = 22.4 Hz, CH), 48.5 (CH), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>), dos CH aromáticos no



aparecen debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 318 ( $M^+$ , 100), 209 (27); **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{22}H_{20}FO$   $[(M+H)^+]$  319.1493, encontrada 319.1494.

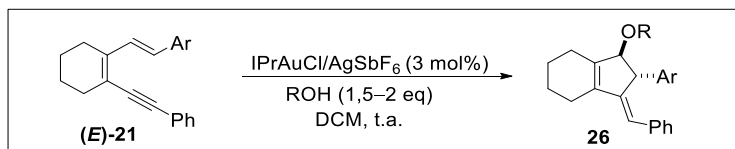


**(E)-3-Benciliden-2-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-1-ona (25q).** Aceite amarillo. Rto. 41%.  $R_f$  = 0.10 (hexano). Obtenido como mezcla ~ 1/1 de **(25q/23q)** a partir de (*E/Z* ~ 1/1)-**21q**. Aislado como un único producto.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) 7.44–7.28 (m, 5H), 6.57 (s, 1H), 3.38 (c,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 2.59–2.55 (m, 2H), 2.33–2.32 (m, 2H), 1.85–1.74 (m, 4H), 1.16 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) 208.4 (C), 166.1 (C), 143.3 (C), 139.6 (C), 136.3 (C), 129.3 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 127.7 (CH), 122.2 (CH), 42.8 (CH), 23.5 ( $CH_2$ ), 22.2 ( $CH_2$ ), 21.9 ( $CH_2$ ), 20.7 ( $CH_2$ ), 14.6 ( $CH_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 238 ( $M^+$ , 100), 195 (31), 165 (30). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{17}H_{18}O$   $[(M+H)^+]$  357.1625, encontrada 357.1605.



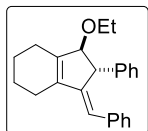
**(E)-3-Benciliden-2-ciclopropil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-1-ona (25s).** Aceite amarillo. Rto. 71%.  $R_f$  = 0.14 (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**21s**.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) 7.50 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.42–7.29 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 3.54 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 2.56 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 2.34–2.26 (m, 2H), 1.86–1.82 (m, 4H), 1.14–1.07 (m, 1H), 0.28–0.19 (m, 4H).  $^{13}C$  RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) 206.2 (C), 166.9 (C), 141.0 (C), 140.1 (C), 136.6 (C), 129.5 (2 x CH), 128.69 (2 x CH), 127.75 (CH), 122.5 (CH), 47.5 (CH), 23.5 ( $CH_2$ ), 22.3 ( $CH_2$ ), 21.9 ( $CH_2$ ), 20.5 ( $CH_2$ ), 11.4 (CH), 2.5 ( $CH_2$ ), 2.0 ( $CH_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 264 ( $M^+$ , 100), (100), 207 (51), 165 (53). **EMAR** (ESI) calcd. para  $C_{19}H_{21}O$   $[(M+H)^+]$  265.1587, encontrada 265.1587.

## 2.5 Síntesis de los alquilidenciclopentenos alcoxifuncionalizados 26

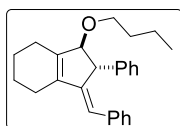


*Procedimiento general:* Una disolución de  $IPrAuCl$  (0,009 mmol, 6 mg) y  $AgSbF_6$  (0,009 mmol, 6 mg) en DCM (0,6 mL) se agita durante 5 min para preformar el complejo catalítico. A continuación se añade el nucleófilo correspondiente (1,5–2 eq.) y el 1,3-dien-5-ino **21** (0,3 mmol) disuelto en DCM (0,4 mL). La reacción es agitada a t.a. hasta que el sustrato de partida se haya consumido totalmente, lo cual es determinado por GC-MS (aprox. 10 min). El crudo de reacción es filtrado por pipeta sobre sílica gel usando hexano como eluyente. Posteriormente, los disolventes son eliminados a baja presión y el residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna usando, en cada caso, la correspondiente mezcla de hexano/AcOEt como eluyente para obtener los correspondientes productos alcoxifuncionalizados **26**.

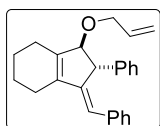
Los datos físicos y espectrocópicos de los alcociclopentenos **26** resultantes se muestran a continuación.



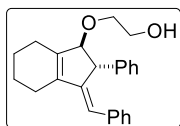
**(2R\*,3S\*)-1-((E)-Benciliden)-3-etoxi-2-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indeno (26aa)**. Aceite amarillo. Rto. 70%.  $R_f = 0.22$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**21a**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.24–7.10 (m, 10H), 6.41 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.83 (dq,  $J = 9.0, 7.0$  Hz, 1H), 3.54 (dq,  $J = 9.0, 7.0$  Hz, 1H), 2.48–2.27 (m, 3H), 2.23–2.06 (m, 1H), 1.92–1.72 (m, 4H), 1.27 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 148.0 (C), 143.6 (C), 142.5 (C), 142.1 (C), 137.4 (C), 128.7 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 119.2 (CH), 93.8 (CH), 64.6 ( $\text{CH}_2$ ), 53.7 (CH), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 15.80 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 330 ( $\text{M}^+$ , 100), 285 (88).



**(2R\*,3S\*)-1-((E)-Benciliden)-3-butoxi-2-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indeno (26ab)**. Aceite amarillo. Rto. 72%.  $R_f = 0.20$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**21a**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.32–7.23 (m, 4H), 7.15–6.88 (m, 6H), 6.48 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.67 (dt,  $J = 9.0, 6.1$  Hz, 1H), 3.32 (dt,  $J = 9.0, 6.1$  Hz, 1H), 2.53–2.29 (m, 1H), 2.24–2.10 (m, 2H), 2.04–1.88 (m, 1H), 1.67–1.48 (m, 6H), 1.45–1.31 (m, 2H), 0.86 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 148.8 (C), 144.3 (C), 143.0 (C), 142.0 (C), 137.9 (C), 129.0 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 126.41 (CH), 126.39 (2 x CH), 119.5 (CH), 94.4 (CH), 69.0 ( $\text{CH}_2$ ), 54.3 (CH), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 19.9 ( $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 358 ( $\text{M}^+$ , 94), 285 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ONa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 381.1289, encontrada 381.2169.

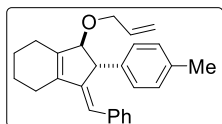


**(1S\*,2R\*)-1-(Aliloxi)-3-((E)-benciliden)-2-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indeno (26ac)**. Aceite amarillo. Rto. 79%.  $R_f = 0.25$  (hex/AcOEt, 100/1). Obtenido y aislado con r.d. 16/1 a partir de (*E*)-**21a**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.28–6.88 (m, 10H), 6.46 (s, 1H), 5.93–5.78 (m, 1H), 5.30–4.97 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.18 – 3.83 (m, 2H), 2.45–2.30 (m, 1H), 2.16–2.15 (m, 2H), 1.97–1.85 (m, 1H), 1.59–1.49 (m, 4H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 148.28 (C), 143.7 (C), 142.4 (C), 142.1 (C), 137.3 (C), 135.6 (CH), 128.7 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 126.15 (CH), 126.12 (CH), 119.3 ( $\text{CH}_2$ ), 115.6 (CH), 93.5 (CH), 69.5 ( $\text{CH}_2$ ), 53.9 (CH), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), un CH aromático no aparece debido al solapamiento. **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 342 ( $\text{M}^+$ , 66), 284 (68), 207 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ONa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 365.1876, encontrada 365.1873.

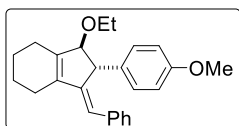


**2-(((1S\*,2R\*)-3-((E)-Benciliden)-2-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-1-il)oxi)etan-1-ol (26ad)**. Aceite amarillo. Rto. 74%.  $R_f = 0.18$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**21a**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.30–7.03 (m, 10H), 6.46 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.68–3.44 (m, 3H), 3.28–3.25 (m, 1H), 2.33–2.27

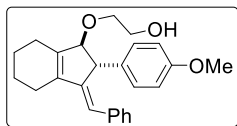
(m, 1H), 2.16–2.14 (m, 2H), 1.89–1.83 (m, 1H), 1.58–1.53 (m, 4H), no aparece la señal del –OH.  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 148.2 (C), 143.8 (C), 142.7 (C), 142.2 (C), 137.6 (C), 129.0 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.7 (2 x CH), 126.55 (CH), 119.8 (CH), 94.5 (CH), 70.3 ( $\text{CH}_2$ ), 62.2 ( $\text{CH}_2$ ), 54.0 (CH), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 346 ( $\text{M}^+$ , <1), 284 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$  [ $(\text{M}+\text{Na})^+$ ] 369.1825, encontrada 369.1827.



**(1S\*,2R\*)-1-(Aliloxi)-3-((E)-benciliden)-2-(p-tolil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indeno (26bc)**. Aceite amarillo. Rto. 78%.  $R_f = 0.12$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-21b.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.31 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.14–6.90 (m, 7H), 6.47 (s, 1H), 5.94–5.81 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.20–4.13v(m, 1H), 3.95–3.88v(m, 1H), 2.42–2.36v(m, 1H), 2.17–2.14 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.56–1.53 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 147.7 (C), 141.7 (C), 141.5 (C), 140.1 (C), 136.9 (C), 135.0 (CH), 134.7 (C), 128.7 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 127.1 (CH), 126.8 (2 x CH), 125.5 (CH), 118.6 (CH), 115.0 ( $\text{CH}_2$ ), 93.0 ( $\text{CH}_2$ ), 68.8 (CH), 52.8 (CH), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_2$ ), 20.1 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 356 ( $\text{M}^+$ , <1), 315 (100).

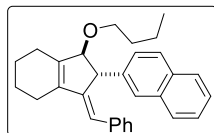


**(2R\*,3S\*,E)-1-Benciliden-3-etoxi-2-(4-metoxifenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indeno (26ca)**. Aceite amarillo. Rto. 85%.  $R_f = 0.15$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-21c.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.35 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.09–7.04 (m, 4H), 6.93–6.88 (m, 1H), 6.72 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.66 (dq,  $J = 9.0, 7.0$  Hz, 1H), 3.38–3.33 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.45–2.39 (m, 1H), 2.19–2.18 (m, 2H), 1.98–1.92 (m, 1H), 1.59–1.55 (m, 4H), 1.15 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 158.5 (C), 149.0 (C), 142.9 (C), 142.0 (C), 138.0 (C), 136.1 (C), 129.0 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 126.4 (CH), 119.4 (CH), 114.5 (2 x CH), 94.5 ( $\text{CH}_2$ ), 64.5 (CH), 54.6 ( $\text{CH}_3$ ), 53.4 (CH), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 16.0 ( $\text{CH}_3$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 360 ( $\text{M}^+$ , 100), 315 (80). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$  [ $(\text{M}+\text{Na})^+$ ] 383.1982, encontrada 383.1982.

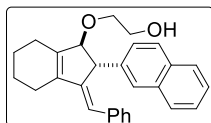


**2-(((1S\*,2R\*,E)-3-Benciliden-2-(4-metoxifenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-1-il)oxi)etanol (26cd)**. Aceite amarillo. Rto. 79%.  $R_f = 0.10$  (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-21c.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.34 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.10–7.04 (m, 4H), 6.91 (dt,  $J = 9.1, 4.3$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.65–3.53 (m, 3H), 3.40–3.25 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.34–2.28 (m, 1H), 2.19–2.17 (m, 2H), 1.92–1.80 (m, 2H), 1.55–1.53 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 158.6 (C), 148.5 (C), 142.6 (C), 142.2 (C), 137.8 (C), 135.7 (C), 129.0 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 126.6 (CH), 119.7 (CH), 114.5 (2 x CH), 94.7 ( $\text{CH}_2$ ), 70.2 ( $\text{CH}_2$ ), 62.2 (CH), 54.6 ( $\text{CH}_3$ ), 53.3 (CH),

24.7 (CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 376 (M<sup>+</sup>, 2), 315 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>] 399.1938, encontrada 399.1931.

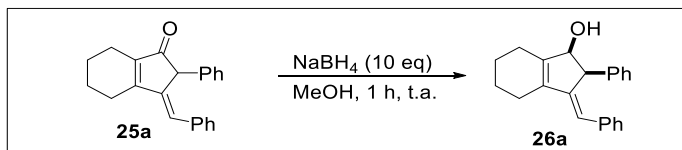


**2-((2R\*,3S\*,E)-1-Benciliden-3-butoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-2-il)naftaleno (26db)**. Aceite amarillo. Rto. 72%. R<sub>f</sub> = 0.15 (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**21d**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.74–7.19 (m, 9H), 6.81–6.70 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.40 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.35–2.12 (m, 3H), 1.89–1.72 (m, 1H), 1.68–1.34 (m, 8H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 148.3 (C), 142.7 (C), 142.5 (C), 139.5 (C), 137.6 (C), 134.9 (C), 132.4 (C), 129.5 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 127.4 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 126.2 (CH), 125.9 (CH), 124.5 (CH), 123.8 (CH), 119.6 (CH), 93.3 (CH<sub>2</sub>), 68.0 (CH), 50.6 (CH), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 408 (M<sup>+</sup>, 54), 335 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>ONa [(M+Na)<sup>+</sup>] 419.1982, encontrada 419.1989.



**2-(((1S\*,2R\*,E)-3-Benciliden-2-(naft-2-il)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-1-il)oxi)etanol (26dd)**. Aceite amarillo. Rto. 78%. R<sub>f</sub> = 0.12 (hex/AcOEt, 50/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**21d**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53–7.48 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.10–7.07 (m, 1H), 6.82–6.71 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.51–3.47 (m, 2H), 3.34–3.28 (m, 2H), 2.22–2.13 (m, 3H), 1.76–1.71 (m, 2H), 1.58–1.36 (m, 4H). <sup>13</sup>C RMN (75.4 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) 147.8 (C), 143.1 (C), 142.0 (C), 139.1 (C), 137.5 (C), 134.9 (C), 132.3 (C), 129.6 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 127.5 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 124.3 (CH), 123.8 (CH), 119.8 (CH), 93.2 (CH<sub>2</sub>), 69.2 (CH), 62.3 (CH<sub>2</sub>), 50.3 (CH), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>). **EMBR** (EI) *m/z* (%) 396 (M<sup>+</sup>, <1), 335 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>] 431.2345, encontrada 431.2348.

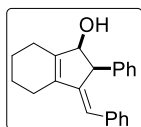
### 2.5.1 Síntesis del alcohol **26a**



La ciclopentenona **25a** obtenida mediante la ruta sintética descrita para la obtención de alquilidenciclopentenonas **25**, se disuelve en MeOH (5 mL) y se añade lentamente NaBH<sub>4</sub> (10 eq., 3 mmol, 0,11 g) en un baño a 0 °C. Se deja evolucionar hasta t.a. y se agita durante 1 h hasta que el sustrato de partida se haya consumido totalmente, lo cual es determinado por GC-MS. El crudo de reacción es lavado con agua (5 mL) y extraído con DCM (3 × 5 mL). Los disolventes son eliminados a baja

presión y el residuo de la reacción es purificado por cromatografía de columna, utilizando una mezcla de hexano/AcOEt (10/1) como eluyente, para obtener el correspondiente producto **26a**.

Los datos físicos y espectrocópicos del alcohol **26a** resultante se muestran a continuación.



**(1R\*,2R\*)-3-((E)-Benciliden)-2-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-1-ol (26a)**. Aceite transparente. Rto. 60%.  $R_f = 0.16$  (hex/AcOEt, 40/1). Obtenido y aislado con r.d. > 20/1 a partir de (*E*)-**1a**.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.30–7.14 (m, 10H), 6.35 (s, 1H), 4.94 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J = 5.1, 1.6$  Hz, 1H), 2.38–2.37 (m, 3H), 2.19–2.13 (m, 1H), 1.88–1.76 (m, 4H), 0.84 (s, 1H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 147.2 (C), 145.5 (C), 140.3 (C), 138.4 (C), 137.4 (C), 129.7 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.1 (CH), 126.0 (CH), 117.5 (CH), 79.0 (CH), 53.0 (CH), 24.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ). **EMBR** (EI)  $m/z$  (%) 302 ( $\text{M}^+$ , 60), 207 (100). **EMAR** (ESI) calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ] 301.1587, encontrada 301.1584.